ELENA REZUŞ

REUMATOLOGIE

Editura „Gr. T. Popa”, U.M.F. Iaşi
2014

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
REZUŞ, ELENA
Reumatologie / Elena Rezuş - Iaşi : Editura Gr.T. Popa, 2014
Bibliogr.
ISBN 978-606-544-255-9

616.72-002.77

Referenţi ştiinţifici:
Prof. univ. dr. Ruxandra Ionescu - U.M.F. „Carol Davila“ Bucureşti
Prof. univ. dr. Doina Azoicăi - U.M.F. „Grigore T. Popa“ Iaşi

Coperta: **Marius Atanasiu**

Tehnoredactare computerizată: **Mihaela Moscalu**

Toate imaginile - fotografii, radiografii, ecografii - sunt preluate din colecţia personală a doamnei Dr. Elena Rezuş - Clinica I Reumatologie, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi.

Editura „Gr. T. Popa”
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universităţii nr. 16

Editura „Gr. T. Popa”este acreditată de CNCSIS - Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparţin autorului şi Editurii „Gr.T. Popa" Iaşi. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorului sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 301678

PREFAȚĂ

Reumatologia rămâne una dintre cele mai dinamice specialități cu progrese remarcabile înregistrate in ultimul deceniu atât în domeniul diagnosticării precoce cât și a tratamentului. Terapii moderne capabile sa inducă remisiunea sunt înregistrate și aprobate la ora actuală pentru pacienții cu boli inflamatoare reumatice, iar rezultatele cercetărilor sunt oglindite in noile recomandări privind managementul celor mai importante boli reumatice. Progresele înregistrate în ultimii ani și multitudinea de date impun o selectare atentă a celor mai importante informații pentru a fi prezentate studenților și medicilor rezidenți. În acest sens intenția doamnei Dr. Elena Rezuș de a prezenta concis principalele boli reumatice este extrem de utilă și binevenită. Sensibilizarea tinerilor medici cu patologia reumatică încă de pe băncile facultății va avea impact în momentul în care vor ajunge medici. Ei trebuie să rămână cu noțiuni de bază, actuale și concis prezentate pentru a înțelege complexitatea etiopatogenică, manifestările clinice, criteriile folosite pentru clasificare si diagnostic cât şi modalitățile de tratament ale principalelor boli reumatice.

Lucrarea doamnei Dr. Elena Rezuș prezintă elemente de semiologie si examen clinic al pacientului reumatic utile studentului si tânărului practician, urmate de prezentări bine sistematizate și actuale ale principalelor boli inflamatoare reumatice, dar şi artroza, osteoporoza şi patologia discală a coloanei vertebrale. Lucrarea este actuală prin inserarea ultimelor date publicate de experți în domeniu și utilă nu doar studenților medicinişti ci și rezidenților și chiar medicilor specialişti care doresc să-şi reamintească şi să regăsească noutățile ultimilor ani.

Prof. Dr. Ruxandra Ionescu
Președinte Societatea Română Reumatologie

CUVÂNT ÎNAINTE

Reumatismul nu e o boală, ci sunt mai mult de o sută. William Heberden spunea în jurul anilor 1790 că "Reumatism este un termen comun pentru multe boli şi dureri, din care multe nu au încă nume şi care sunt se datorează unui număr mare de cauze". Multe s-au schimbat de atunci în înțelegerea noastră despre bolile reumatologice, dar varietatea s-a menținut ba chiar a crescut o dată cu recunoaşterea şi includerea în cuprinsul reumatologiei a tot mai multe boli, mai ales din cele sistemice.

Pe de altă parte, reumatologia este o specialitate tânără. Este mezina specialităților desprinse din medicina internă. Dezvoltarea ei extraordinară din ultimele două decenii se datorează progreselor enorme făcute în înțelegerea răspunsului imun şi mecanismelor autoimunității, dar mai ales descoperirilor terapeutice în ceea ce priveşte manipularea imună. Pe de altă parte impactul bolilor reumatologice asupra individului, dar şi asupra societății este tot mai mare, în fața unei populații care îmbătrâneşte. Cunoștințele despre bolile reumatice sunt încă insuficiente. Reumatologia este prea puțin predată în universități şi este prea puțin prezentă în programele de pregătire postuniversitară ale unor rezidenți cum ar fi cei de medicină de familie, medicină internă, imunologie clinică, etc.

Această carte este dedicată în principal studenților la medicină, dar poate fi utilă si rezidenților de reumatologie, dar şi celor de reabilitare medicală, ortopedie, medicină internă, imunologie clinică, medicină de familie, tuturor celor care au nevoie de perfectarea cunoştințelor despre bolile reumatice. Începe cu elemente de semiologie ale aparatului locomotor, cu elemente de anamneză şi de examen clinic articular respectiv vertebral, dar abordează concis şi sistematic atât patologia reumatică comună, artroza, reumatismul abarticular şi sindroamele dureroase regionale, cât şi patologia imun inflamatoare sistemică, mai rară şi mai provocatoare, ca lupusul eritematos sistemic, sclerodermia sistemică sau miopatiile inflamatorii.

Nu este o carte exhaustivă, dar nici nu se pretinde a fi. Nu doreşte să acopere toată reumatologia ci doar să fie de ajutor studenților şi rezidenților care o vor folosi. Este concisă, actuală, este plină de imagini clinice şi paraclinice sugestive şi clarificatoare , de anexe cu criterii de clasificare, cu scale de activitate respectiv de distrucție. Pe scurt este o carte prietenoasă ca şi format, uşor de citit şi răsfoit.

Vă doresc lectură şi învățare uşoară!

Prof. Dr. Simona Rednic
Şef Clinică Reumatologie U.M.F. Iuliu Haţieganu, Cluj
Vicepreşedinte SRR

CUPRINS

Capitol 1 | ELEMENTE DE SEMIOLOGIE ŞI EXAMENUL CLINIC AL APARATULUI LOCOMOTOR 1
1.1. Examenul clinic al coloanei vertebrale 4
1.2. Examenul clinic al membrelor inferioare 10
1.3. Examenul clinic al membrelor superioare 17
Bibliografie selectivă 23

Capitol 2 | POLIARTRITA REUMATOIDĂ 24
2.1. Epidemiologie 24
2.2. Etiopatogenie 24
2.3. Tablou clinic 26
2.4. Explorări paraclinice 31
2.5. Diagnostic pozitiv 35
2.6. Diagnostic diferențial 37
2.7. Tratament 38
2.8. Monitorizarea şi evaluarea bolii 44
2.9. Evoluție şi prognostic 46
Bibliografie selectivă 47

Capitol 3 | SINDROMUL SJÖGREN 49
3.1. Epidemiologie 49
3.2. Etiopatogenie şi anatomie patologică 49
3.3. Tablou clinic 50
3.4. Explorări paraclinice 53
3.5. Diagnostic pozitiv 55
3.6. Diagnostic diferențial 56
3.7. Tratament 57
3.8. Evoluție şi prognostic 60
Bibliografie selectivă 60

Capitol 4 | SPONDILOARTRITE 61
4.1. | Spondilita anchilozantă 64
4.1.1. Epidemiologie 64
4.1.2. Etiopatogenie 64
4.1.3. Anatomie patologică 65
4.1.4. Tablou clinic 66

4.1.5. Explorări paraclinice 70
4.1.6. Diagnostic pozitiv 74
4.1.7. Diagnostic diferențial 75
4.1.8. Tratament 76
4.1.9. Monitorizarea şi evaluarea bolii 80
4.1.10. Evoluție și prognostic 82
Bibliografie selectivă 85

4.2. | Artrita psoriazică 87
4.2.1. Epidemiologie 87
4.2.2. Etiopatogenie 87
4.2.3. Anatomie patologică 88
4.2.4. Tablou clinic 88
4.2.5. Explorări paraclinice 93
4.2.6. Diagnostic pozitiv 95
4.2.7. Diagnostic diferențial 96
4.2.8. Tratament 97
4.2.9. Monitorizarea şi evaluarea bolii 101
4.2.10. Evoluție şi prognostic 101
Bibliografie selectivă 102

4.3. | Artrita reactivă 103
4.3.1. Epidemiologie 103
4.3.2. Etiopatogenie 103
4.3.3. Tablou clinic 104
4.3.4. Explorări paraclinice 105
4.3.5. Diagnostic pozitiv 106
4.3.6. Diagnostic diferențial 107
4.3.7. Tratament 108
4.3.8. Evoluție şi prognostic 109
Bibliografie selectivă 109

4.4. | Artritele din bolile inflamatorii intestinale 110
4.4.1. Epidemiologie 110
4.4.2. Etiopatogenie 110
4.4.3. Tablou clinic 110
4.4.4. Explorări paraclinice 111
4.4.5. Diagnostic pozitiv 112
4.4.6. Diagnostic diferențial 112
4.4.7. Tratament 112

Bibliografie selectivă 113

4.5. | Spondiloartrite nediferențiate 114
Bibliografie selectivă 114

Capitol 5 | LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC 115
5.1. Epidemiologie 115
5.2. Etiopatogenie 115
5.3. Anatomie patologică 117
5.4. Tablou clinic 118
5.5. Explorări paraclinice 126
5.6. Diagnostic pozitiv 128
5.7. Diagnostic diferențial 131
5.8. Tratament 131
5.9. Monitorizarea activității bolii 138
5.10. Evoluție şi prognostic 140
5.11. Lupusul indus medicamentos 140
5.12. Lupusul şi sarcina 140
5.13 Sindromul antifosfolipidic 141
Bibliografie selectivă 143

Capitol 6 | MIOPATII INFLAMATORII 146
6.1. Epidemiologie 146
6.2. Etiopatogenie 147
6.3. Tablou clinic 150
6.4. Explorări paraclinice 154
6.5. Diagnostic pozitiv 157
6.6. Forme clinice 158
6.7. Diagnostic diferențial 158
6.8. Tratament 158
6.9. Monitorizarea tratamentului 160
6.10. Evoluție şi prognostic 160
Bibliografie selectivă 161

Capitol 7 | SCLERODERMIA 162
7.1. Epidemiologie 162
7.2. Etiopatogenie 162
7.3. Tablou clinic 164
7.4. Explorări paraclinice 173
7.5. Diagnostic pozitiv 175

7.6. Forme clinice 175
7.7. Diagnosticul diferențial 176
7.8. Tratament 177
7.9. Monitorizarea şi evaluarea bolii 181
7.10. Evoluție şi prognostic 181
Bibliografie selectivă 182

Capitol 8 | BOALA MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV 184
8.1. Epidemiologie 184
8.2. Etiopatogenie 184
8.3. Tablou clinic 185
8.4. Explorări paraclinice 188
8.5. Diagnostic pozitiv 189
8.6. Diagnostic diferențial 189
8.7. Tratament 189
8.8. Evoluție şi prognostic 190
Bibliografie selectivă 191

Capitol 9 | ARTROPATII INDUSE DE MICROCRISTALE 192
9.1. | Guta 192
9.1.1. Epidemiologie 192
9.1.2. Etiopatogenie 193
9.1.3. Tablou clinic 195
9.1.4. Forme clinice particulare 198
9.1.5. Explorări paraclinice 199
9.1.6. Diagnostic pozitiv 202
9.1.7. Diagnostic diferențial 203
9.1.8. Tratament 203
9.1.9. Evoluție şi prognostic 208
Bibliografie selectivă 208

9.2. | Boala asociată depunerii cristalelor de pirofosfat calcic (condrocalcinoza) 210
9.2.1. Etiopatogenie 210
9.2.2. Tablou clinic 210
9.2.3. Explorări paraclinice 212
9.2.4. Diagnostic diferențial 213
9.2.5. Tratament 213
Bibliografie selectivă 214

9.3. | Boala prin depunere de cristale de fosfat bazic de calciu (hidroxiapatită) 215
9.3.1. Etiopatogenie 215
9.3.2. Tablou clinic 215
9.3.3. Explorări paraclinice 216
9.3.4. Tratament 217
Bibliografie selectivă 217

Capitol 10 | ARTROZA 218
10.1. Epidemiologie 218
10.2. Etiologie 218
10.3. Patogenie 220
10.4. Anatomie patologică 221
10.5. Tablou clinic 221
10.6. Explorări paraclinice 223
10.7. Forme clinico-radiologice 224
10.8. Diagnostic diferențial 231
10.9. Tratament 231
10.10. Monitorizare și evaluare 234
10.11. Evoluție şi prognostic 235
Bibliografie selectivă 236

Capitol 11 | OSTEOPOROZA 238
11.1. Epidemiologie 238
11.2. Etiopatogenie 238
11.3. Tablou clinic 242
11.4. Explorări paraclinice 242
11.5. Diagnostic pozitiv 245
11.6. Diagnostic diferențial 246
11.7. Tratament 247
11.8. Monitorizarea și evaluarea bolii 250
11.9. Evoluție şi prognostic 250
Bibliografie selectivă 250

Capitol 12 | SINDROAME DUREROASE REGIONALE MUSCULO-SCHELETALE 252
12.1. FIBROMIALGIA 252
12.2. SINDROMUL DUREROS REGIONAL COMPLEX 254
12.3. REUMATISMUL ABARTICULAR 256
12.3.1. Sindroamele dureroase ale umărului 256
12.3.2. Sindroamele dureroase ale cotului 261

12.3.3. Sindroamele dureroase ale pumnului și mâinii 262
12.3.4. Sindroamele dureroase ale șoldului 265
12.3.5. Sindroamele dureroase ale genunchiului 266
12.3.6. Sindroamele dureroase ale gleznei și piciorului 268
Bibliografie selectivă 269

Capitol 13 | PATOLOGIA DISCALĂ A COLOANEI VERTEBRALE 271
13.1. Noțiuni de anatomie a coloanei vertebrale 271
13.2. Epidemiologia herniei de disc 273
13.3. Clasificarea și fazele herniei de disc 273
13.4. Tablou clinic 273
13.5. Explorări paraclinice 280
13.6. Diagnostic diferențial 282
13.7. Tratament 284
13.8. Evoluție și prognostic 286
Bibliografie selectivă 287

1 ELEMENTE DE SEMIOLOGIE ȘI EXAMENUL CLINIC AL APARATULUI LOCOMOTOR

Anamneza și efectuarea examenului clinic complet dețin o importanță majoră în elaborarea diagnosticului. Istoricul pacientului cu afectare musculo-scheletală trebuie să includă următoarele întrebări:

- Care sunt simptomele și caracteristicile acestora? (forma de debut a durerii brusc/insidios, durata, factorul declanșator, caracterul durerii mecanic/inflamator, localizarea, iradierea, evoluția, răspunsul la tratamentul administrat: antiinflamatorii nonsteroidiene, analgezice).
- Care este numărul de articulații implicate (*monoarticulară* - o singură articulație afectată; *oligoarticulară* - două-patru articulații afectate sau *poliarticulară* - peste patru articulații afectate)?
- Există istoric recent de traumatism sau infecții?
- Care este medicația asociată? (1)

Alte elemente importante ale anamnezei sunt: antecedentele heredo-colaterale (pentru afecțiuni inflamatorii precum spondilita anchilozantă în care terenul genetic, antigenul HLA B27 deține un rol important în orientarea diagnosticului) și cele personale patologice.

Identificarea unor simptome constituționale asociate acuzelor osteo-articulare precum starea generală alterată, scăderea ponderală, febra, astenia pot sugera posibilitatea existenței afectării articulare în cadrul unui sindrom paraneoplazic (2, 3). Din acest motiv pacientul cu afectare reumatismală necesită un examen clinic complet pe aparate și sisteme ce poate identifica semne sugestive: la nivelul pielii (fotosensibilitate, rash malar, alopecie întâlnite în lupusul eritematos sistemic; leziuni de psoriazis; sclerodactilie și induratia tegumentară în sclerodermie; fenomen Raynaud, ulcerații digitale; papule Gottron, rash heliotrop și eritem în V la nivelul decolteului întâlnite în dermatomiozită; purpura în cadrul unei vasculite), examenul aparatului respirator (dispnee, raluri crepitante caracteristice fibrozei, semne de pleurezie), cardio-vascular (frecătură pericardică în cadrul unei pericardite, semne de afectare valvulară, tahicardie), digestiv (disfagie, reflux gastro-esofagian în cazul sclerodermiei, tulburări de tranzit intestinal), renal, modificări ale sistemului nervos (3, 4).

Principalele simptome și semne ale afecțiunilor musculo-scheletale sunt: durerea, redoarea articulară (rigiditatea), tumefacția, limitarea mobilității, slăbiciunea musculară și fatigabilitatea, impotența funcțională (2).

Durerea reprezintă cel mai important simptom al bolilor musculo-scheletale. Trebuie menționat caracterul durerii: **inflamator sau mecanic** (tabel 1.1). Durerea apărută în timpul nopții, sau matinal, după repaus, însoțită de redoare importantă și care se ameliorează cu mișcarea caracterizează un proces **inflamator**, în timp ce durerea care apare după efort și cedează la repaus indică o cauză **mecanică** (1, 3).

Tabel 1.1. *Caracterul durerii în afecțiuni inflamatorii și degenerative reumatice*

Caracteristici	Durere cu caracter inflamator	Durere cu caracter mecanic
Redoare matinală	>1oră	< 30 minute
Activitatea fizică	Ameliorează	Accentuează
Repausul	Accentuează	Ameliorează
Simptome constituționale	Prezente	Absente
Răspuns la corticoterapie	Bun	Fără răspuns

Un alt element important al anamnezei este *iradierea durerii* (în afecțiuni ale coloanei vertebrale durerea poate iradia nesistematizat sau sistematizat pe un traiect radicular în cazul interesării unei rădăcini nervoase, în afecțiuni ale articulațiilor coxofemurale durerea poate iradia la nivelul genunchiului) (4).

Examenul clinic obiectiv al aparatului locomotor evaluează elemente precum: postura, mersul, articulațiile, grupele musculare.

Efectuarea unui bilanț clinic complet al aparatului locomotor include: inspecția, palparea articulațiilor și a țesuturilor moi periarticulare, percuția (pentru examenul coloanei vertebrale, a articulației coxofemurale), testarea mobilității, dar şi evaluarea neuromusculară (reflexe osteotendinoase, tulburările de sensibilitate și depistarea unui deficit motor).

În cadrul examenului clinic al aparatului locomotor trebuie examinate articulațiile axiale și periferice (tabel 1.2) (3).

Tabel 1.2. *Articulațiile axiale și periferice*

Articulații axiale	Articulații periferice
1. Coloana vertebrală (cervico-dorso-lombară)	1. Articulațiile mâinilor (MCF, IFP, IFD)
2. Articulațiile sacroiliace	2. Articulația RCC (pumnul)
3. Articulațiile coxo-femurale	3. Cotul
4. Articulațiile scapulo-humerale (articulațiile gleno-humerală, acromio-claviculară, sterno-claviculară)	4. Articulațiile piciorului (interfalangiene, MTF, subtalar)
5. Articulațiile temporomandibulare	5. Articulația tibio-tarsiană (glezna)
	6. Genunchii

Inspecția

Este necesară examinarea articulară bilaterală, simetrică, comparativă pentru observarea tumefacțiilor, a eventualelor asimetrii, hipotrofiile sau atrofiile musculare.

La inspecția articulațiilor se observă prezența deformărilor, modificărilor de culoare sau a semnelor de inflamație (tumefacție, eritem) (3).

Prin inspecție se pot obține date referitor la prezența de traumatisme, diferite modificări existente în cadrul altor afecțiuni, cel mai frecvent fiind observate leziunile tegumentare (5).

Tumefacția articulară reprezintă elementul caracteristic al inflamației (reacția inflamatorie sinovială și creșterea lichidului sinovial) indicând prezența **artritei**. Clinic determină prezența unui disconfort sau durere la mobilizare și trebuie diferențiată de tumefacția părților moi unde mobilitatea nu influențează durerea. Pacienții prezintă *redoare articulară* care este definită ca disconfort sau limitarea mobilității articulare după o perioadă de inactivitate.

În unele cazuri artrita prezintă toate semnele de inflamație: durere – *dolor,* tumefacție - *tumor*, căldură locală - *calor,* eritem - *rubor*, impotență funcțională - *functio laesa* (cum ar fi artrita septică sau atacul acut de gută, de obicei, cu distribuție monoarticulară). Cele mai multe forme de artrită din cadrul afecțiunilor reumatice inflamatorii nu sunt însoțite de eritem (de exemplu sinovita din poliartrita reumatoidă). De asemenea și în cadrul artrozei pot să apară acutizări însoțite de reacție inflamatorie sinovială discretă ce determină tumefacție (2, 3, 5).

Deformarea articulară poate fi expresia unei tumefacții articulare, subluxații, contracturi musculare sau anchiloză articulară ce pot determina în timp impotență funcțională marcată și dizabilitate (exemplu deformările și anchilozele întâlnite în poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă).

Palparea

În cadrul evaluării modificărilor aparatului locomotor este necesară palparea fiecărui segment al sistemului musculo-scheletal, examinând toate structurile articulare și periarticulare (tegument, țesut adipos, tendoane, ligamente, burse, mușchi). *Durerea la palpare* este corect evaluată de către examinator atunci când se exercită o presiune suficientă cât să înălbească patul ungheal al degetului examinatorului (echivalent a 4kg/cm^2) (3).

Modificările inflamatorii se pot însoți de modificări ale temperaturii locale (verificată cu fața dorsală a mâinii).

Mobilizarea unei articulații în timpul palpării poate sesiza prezența *crepitațiilor* (întâlnite și în leziuni ale tendoanelor) sau *cracmentelor*, frecvent întâlnite în artroze (produse de frecarea suprafețelor articulare acoperite de cartilaj degenerat) (1, 2, 3).

Mobilitatea

Testarea mobilității se poate realiza activ de către pacient, pasiv de către examinator și contra rezistență pentru aprecierea forței musculare în cadrul bilanțului muscular.

Mobilitatea activă (pacientul efectuează singur mișcarea) și cea pasivă (mișcarea este realizată de examinator) trebuie efectuate pentru a obține

informații despre funcția articulară (bilanțul articular). Pentru aprecierea gradelor de mișcare ale articulațiilor este utilizat ca instrument de măsurare al unghiurilor **goniometrul.**

Dacă apare durere în timpul mobilizării pasive ne poate orienta spre o suferință articulară, iar declanșarea durerii în timpul mișcării active și contra rezistență sugerează o leziune periarticulară (4).

Bilanțul muscular constă în aprecierea forței grupelor musculare prin efectuarea **testing-ului muscular** ce cuprinde evaluarea manuală a forței musculare pe o scală de la 5 la 0, astfel:

- 5 - normal (mișcarea este posibilă contra unei rezistențe manuale mari);
- 4 (mișcarea este posibilă împotriva unei rezistențe manuale);
- 3 (mișcare antigravitațională posibilă);
- 2 (mișcare posibilă, dar nu împotriva gravitației);
- 1 (contracție musculară palpabilă, dar mișcarea este absentă sau foarte redusă);
- 0 (absența contracției musculare).

Examenul fizic al aparatului locomotor pe segmente

Examenul aparatului locomotor începe cu analiza mersului, testarea mersului pe vârfuri și pe călcâie. Din ortostatism se remarcă simetria sau asimetria umerilor, a regiunii gluteale, cvadriceps, mușchii gambei, aliniamentul membrelor și a coloanei vertebrale.

1.1. Examenul clinic al coloanei vertebrale cuprinde:

Inspecția evidențiază:

- la examenul pacientului din față simetria liniei orizontale biacromială și bispinoasă;
- la inspecția din profil evaluarea curburilor fiziologice (lordoza cervicală, cifoza dorsală și lordoza lombară);
- la inspecția pacientului din spate se pot remarca modificările în scolioză, modificări ale musculaturii paravertebrale.

Palparea se realizează pe linie mediană prin palparea apofizelor spinoase cervico-dorso-lombare, apoi se palpează la 1cm în afara liniei mediane (articulațiile interapofizare posterioare), palparea musculaturii paravertebrale pentru decelarea contracturilor. Palparea articulațiilor sacroiliace în spondiloartrite, iar în cazul sindroamelor lomboradiculare palparea emergenței sciaticului (în treimea medie a fesei) poate determina durere.

Percuția se poate efectua cu ajutorul ciocănelului de reflexe pe linia mediană la nivelul apofizelor spinoase. Percuția musculaturii paravertebrale bilateral la 2-3cm lateral de apofizele spinoase determină durere secundar compresiei radiculare în cadrul unei discopatii (“semnul soneriei”).

Mobilitatea coloanei vertebrale se efectuează pentru fiecare segment în parte:

- **mobilitatea coloanei cervicale:**
  - *anteflexia* este apreciată prin măsurarea distanței menton-stern care trebuie să fie în mod normal de 0cm (indicele menton-stern) (figura 1.1-A);
  - *extensia* evaluată prin măsurarea distanței occiput-perete în mod normal este 0cm (indicele occiput - perete) (figura 1.1-B);
  - *flexia laterală* se măsoară distanța tragus - acromion în mod normal este 0cm (indicele tragus-acromion) (figura 1.2-A);
  - *rotația* cervicală se măsoară prin distanța menton - acromion în mod normal este 0cm (indicele menton - acromion) (figura 1.2-B).

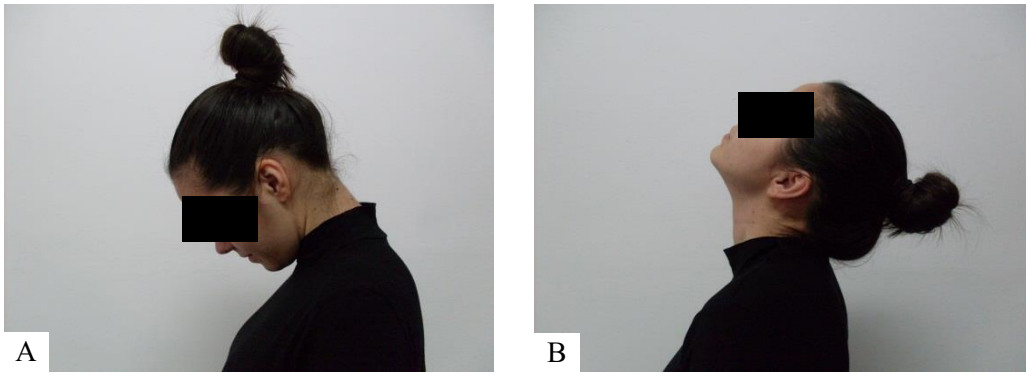


Figura 1.1. *Flexia și extensia coloanei cervicale*

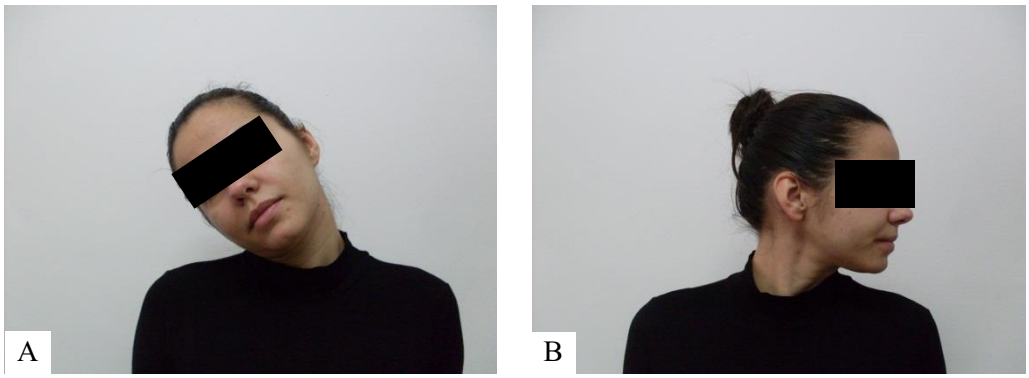


Figura 1.2. *Lateroflexia și rotația coloanei cervicale*

Manevre de elongație - în cazul leziunilor discului intervertebral cervical cu apariția compresiunilor rădăcinilor nervoase cervicale, manevra Lasègue a brațului este pozitivă (la efectuarea extensiei cu abducția membrului superior afectat la 90° și rotația capului de partea opusă apare durere iradiată de la nivelul coloanei cervicale pe traiectul radicular interesat) (figura 1.3).

Figura 1.3. *Manevra Lasegue a brațului*

- **mobilitatea coloanei dorsale:** *anteflexia* apreciată prin indicele Ott (se măsoară de la vertebra C7 30 cm în jos, în anteflexie distanța crește în mod normal cu minim 4 cm). Evaluarea expansiunii cutiei toracice în timpul respirației - *indicele inspir-expir* constă în măsurarea diferenței circumferinței toracice între un inspir complet şi un expir forțat, la nivelul spațiului IV intercostal (valoarea normală este de 5cm) (figura 1.4).

Figura 1.4. *Diferența inspir-expir*

- **mobilitatea coloanei lombare:** *anteflexia* se apreciază prin măsurarea indicelui degete-sol (normal 0cm) (figura 1.5-A) şi testul Schober care se efectuează astfel: cu pacientul în ortostatism se identifică spinele iliace postero-superioare, iar la nivelul coloanei lombare se notează două puncte - unul la nivelul apofizei spinoase L5 (corespunde liniei orizontale ce unește cele două spine iliace) şi un punct cu 10cm mai sus; după efectuarea unei anteflexii maximale lombare (executată cu genunchii întinşi şi călcâiele apropiate), normal distanța trebuie sa crească cu ≥5cm (în spondilita anchilozantă distanța scade treptat până la 0cm).

Lateroflexia lombară - pacientul atinge cu vârful degetelor fața laterală a genunchiului de partea înclinației (figura 1.5-B). Se poate măsura astfel: pacientul cu regiunea fesieră şi umerii lipiți de perete - se marchează pe coapsă poziția degetului mijlociu; se cere pacientului să efectueze lateroflexie maximală şi se marchează din nou poziția degetului, măsurându-se distanța dintre cele 2 puncte. *Extensia* - se măsoară unghiul dintre linia formată de trohanter și acromion și verticală (6).

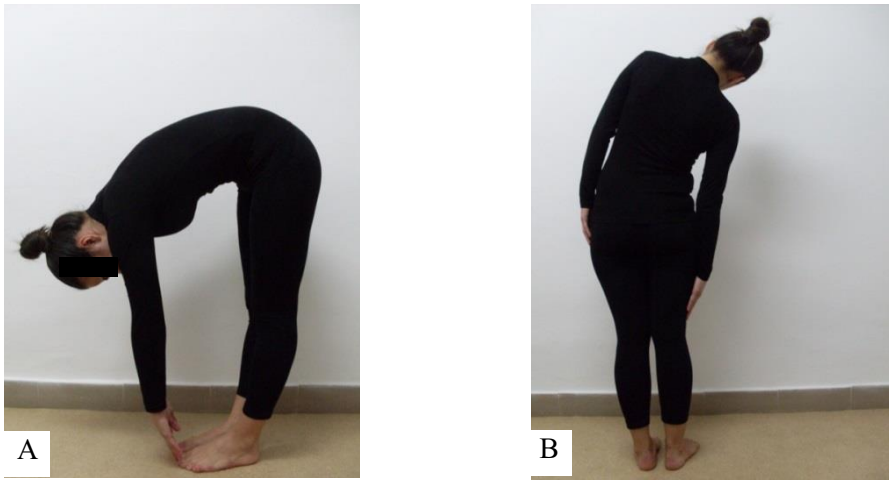


Figura 1.5. *Anteflexia (distanța index-sol) și lateroflexia coloanei vertebrale lombare*

Manevre de elongație ale nervului sciatic și crural:

- *Manevra Lasègue* este pozitivă atunci când la efectuarea flexiei pasive a membrului inferior pe abdomen (cu genunchiul extins) apare durere iradiată de la nivelul coloanei lombare în coapsă și gambă pe traiectul inervat de sciatic, la diferite unghiuri sub 90°. Lasègue pozitiv sub 45° indică o protruzie discală importantă (figura 1.6-A);
- *Semnul Bragard* este pozitiv când la efectuarea flexiei membrului inferior extins și dorsiflexia piciorului durerea se exacerbează (figura 1.6-B);
- *Semnul Lasègue inversat,* test pentru evaluarea iritării cruralului se efectuează cu pacientul în decubit ventral, realizându-se flexia gambei pe coapsă; manevra este pozitivă atunci când apare durere pe fața anterioară a coapsei la ridicarea acesteia de pe planul patului (figura 1.6-C).

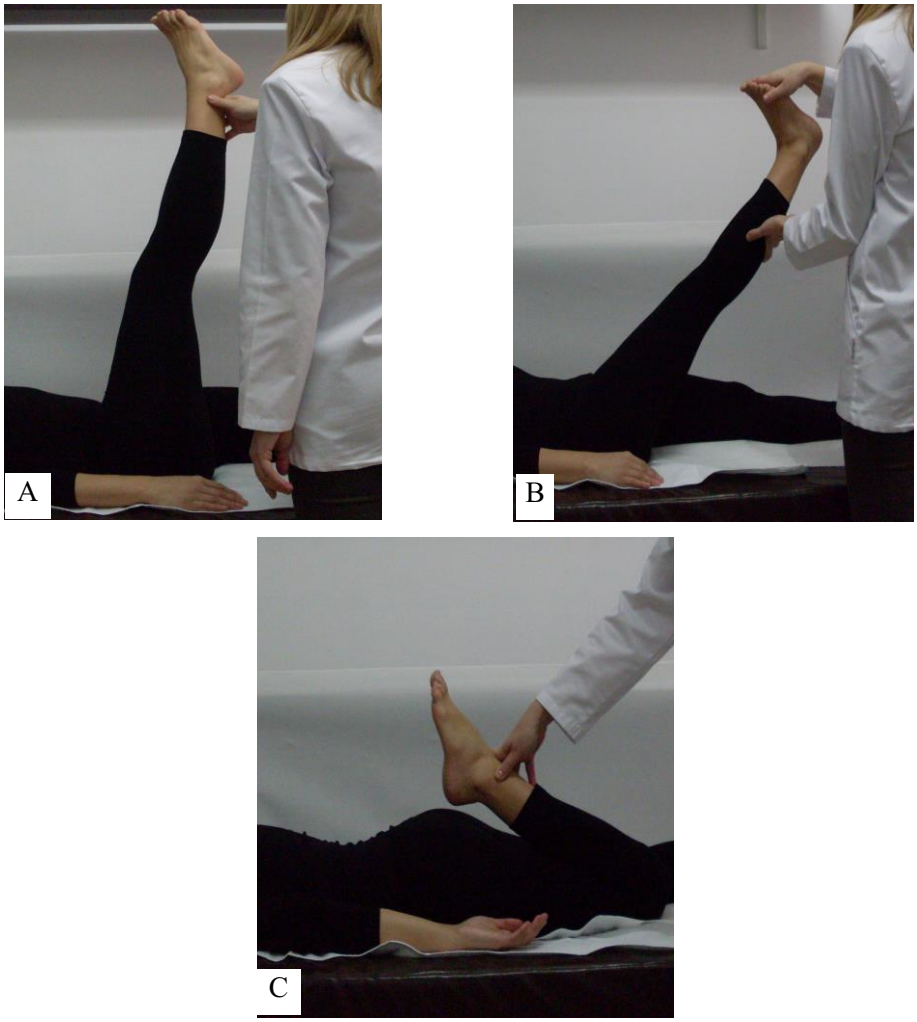


Figura 1.6. *Teste de elongație pentru sciatic (A,B) și crural (C)*

Manevre de provocare a durerii pentru articulațiile sacroiliace

Manevre recomandate pentru aprecierea durerii la nivelul articulațiilor sacroiliace ca rezultat al procesului inflamator de la acest nivel în cadrul spondiloartritelor sunt:

- *Palparea directă* a articulațiilor sacroiliace;
- *Manevra de forfecare* efectuată cu pacientul în ortostatism unipodal și apăsare pe umeri declanșează durere în cazul afectării articulației sacroiliace pe partea testată. Manevra se realizează bilateral (figura 1.7-A).
- Pacientul în decubit lateral - se efectuează *compresia fiecărei creste iliace* (figura 1.7-B)*;*
- În decubit dorsal: se efectuează *presiunea spinelor iliace antero-superioare*;
- *Manevra Mennell*: pacientul aşezat în decubit lateral, cu membrul de sprijin pe planul patului în flexie, iar membrul inferior testat face hiperextensie şi

abducție. Manevra este pozitivă la apariția durerii la nivelul articulației sacroiliace a membrului testat (figura 1.7-C).

- *Presiunea pe sacrum*: cu pacientul în decubit ventral, examinatorul exercită presiunea pe sacrum; manevra este pozitivă dacă apare durere la nivelul articulațiilor sacroiliace (figura 1.7-D).
- *Semnul Gaenslen*: pacientul în decubit dorsal, cu membrul inferior testat poziționat pe marginea mesei de examinare. Pacientul este rugat să imobilizeze coloana lombară prin susținerea cu membrele superioare a membrului inferior controlateral flectat (genunchiul pe coapsă şi coapsa pe abdomen). Testul este pozitiv dacă apare durere (sau aceasta se accentuează) la nivelul articulației sacroiliace pe partea cu membrul inferior suspendat (figura 1.7-E) (3, 4, 6).

Figura 1.7. *Manevre de provocare a durerii pentru articulațiile sacroiliace*

1.2. Examenul clinic al membrelor inferioare:

- apreciem aliniamentul membrelor inferioare;
- existența inegalității membrelor inferioare (în acest sens se măsoară lungimea membrului inferior prin distanța ombilic - maleolă internă bilateral);
- deformări (flexum, genu valgum/varum), asimetrii, contracturi;
- hipotonii, amiotrofii (aprecierea troficității musculaturii coapsei și gambei se realizează prin măsurarea perimetrului acestora; cu ajutorul unui centimetru - se marchează un punct la 10 cm superior de baza rotulei pentru măsurarea perimetrului coapsei bilateral, iar pentru gambă se marchează un punct la 15 cm sub vârful rotulei și se măsoară perimetrul gambelor bilateral) (6).

Examenul articulației coxo-femurale

Inspecția: urmărește evaluarea de ansamblu în ortostatism a atitudinilor vicioase (coapsa în flexie, rotația externă a piciorului), evaluarea mersului (tipul de șchiopătare și basculare anterioară sau posterioară a bazinului specifice mersului coxopat), asimetria pliului fesier și a liniei ce unește spinele iliace postero-superioare pot sugera scurtarea unui membru inferior (fapt dovedit prin măsurarea lungimii membrelor inferioare). La *inspecția din față* se apreciază orizontalitatea liniei ce unește spinele iliace antero-superioare, *din profil* examinăm linia ce unește spina iliacă antero-superioară cu spina iliacă posterioară – apreciază basculareа bazinului. *Inspecția posterioară* oferă informații legate de orizontalitatea liniei ce unește cele două spine iliace postero-superioare; cu pacientul în ortostatism bipodal, se evaluează și tonusul musculaturii fesiere. Orizontalitatea bazinului se obiectivează și în timpul mersului, dar și în ortostatism unipodal. De asemenea evaluăm musculatura stabilizatoare a șoldului (mușchii fesieri - în special fesierul mijlociu) prin efectuarea ***testului Trendelenburg*** (în mod normal linia ce unește spinele iliace postero-superioare este paralelă cu solul, bazinul menținându-și orizontalitatea și în sprijinul unipodal, *semnul Trendelenburg este pozitiv* atunci când în timpul sprijinului unipodal bazinul coboară de partea piciorului ridicat indicând hipotonia fesierului mijlociu în cadrul unei coxopatii) (6).

Palparea (cu pacientul în decubit dorsal) stabilește date cu privire la topografia durerii. Durerea de șold este resimțită în regiunea inghinală la 90% din cazuri și poate iradia în regiunea internă a coapsei sau la nivelul genunchiului. Durerea resimțită în partea laterală a șoldului sau la nivel fesier este de obicei secundară unei bursite trohanteriene sau iradiată din coloana lombară (3). Se palpează punctele topografice ale articulației coxofemurale bilateral: regiunea inghinală și retrotrohanteriană.

Percuția *directă* - cu pumnul examinatorului la nivelul marelui trohanter și *indirectă* - cu pumnul pe talon pot provoca durere la nivelul șoldului în cazul afectării articulațiilor coxofemurale.

Mobilitatea articulaților coxofemurale *(bilanțul articular):*

- *Flexia* realizată cu genunchiul extins normal este de 90° (figura 1.8-A), iar cu genunchiul flectat de 120° (figura 1.8-B) bilateral (realizată activ și pasiv). Flexia este limitată precoce în artrite, comparativ cu afectarea degenerativă coxofemurală în care se păstrează în evoluție în limite normale pentru o perioadă îndelungată.
- *Extensia* - cu pacientul în decubit ventral și bazinul fixat se efectuează extensia care în mod normal este de 20° efectuată de pacient și de aproximativ 30° efectuată de examinator.
- *Rotația externă* - din **decubit dorsal** se realizează cu genunchiul flectat la 90° - normal este de 40° (figura 1.8-C);
- *Rotația internă* efectuată din aceeași poziție - normal atinge 20° (figura 1.8-D). Aprecierea rotațiilor externă și internă se realizează și în **decubit ventral** (cu genunchiul flectat și gamba ridicată vertical la 90°), ducerea gambei în afară permite măsurarea *rotației interne* - 30° în raport cu verticala, în timp ce ducerea gambei înăuntru permite măsurarea *rotației externe* - 60° în raport cu verticala.
- *Abducția* se realizează cu pacientul în decubit dorsal și genunchiul extins, normal este de 60° (figura 1.8-E).
- *Adducția* se realizează cu pacientul în decubit dorsal și genunchiul extins este de 30° (figura 1.8-F).
- ***Semnul Patrick*** testează mișcarea de flexie, abducție și rotație externă. Cu pacientul în decubit dorsal se efectuează flexia coapsei urmată de așezarea călcâiului membrului inferior testat pe genunchiul controlateral, astfel încât coapsa să fie paralelă cu planul patului. În cazul afectării articulației coxofemurale coapsa nu poate atinge planul patului realizând diferite grade notate de la + până la ++++ în cazurile de limitare severă a mobilității șoldului cu anchiloză la acest nivel, când coapsa rămâne perpendiculară pe planul patului (figura 1.8-G).
- Evaluarea *distanței talon-talon* trebuie să fie de 1 m și simetrică (pacientul în ortostatism este rugat să depărteze picioarele, astfel se apreciază mișcarea de abducție a articulațiilor coxofemurale) (figura 1.8-H).

De asemenea se efectuează *bilanțul muscular* prin testarea forței musculare contra rezistență a flexorilor (psoas-iliac, croitor, drept anterior, pectineu, tensor al fasciei lata), extensorilor (mare fesier, semimembranos, semitendinos, biceps femural, mare adductor), musculatura ce realizează abducția (fesier mijlociu și mare, tensor fascia lata), adducția (mușchii adductori, drept intern, pectineu, marele fesier, psoas), rotația externă (mușchii piramidal, obturator extern și intern, mușchii fesieri), rotația internă (fesierul mic și mijlociu, mare adductor, tensor fascia lata).

Figura 1.8. *Testarea mobilității articulației coxofemurale*

Examenul genunchiului

Genunchiul este o articulație voluminoasă, cu rol important în mers, suportă greutatea corpului și asigură stabilitate. Structura genunchiului cuprinde trei articulații: două articulații mobile (articulația femuro-tibială și articulația femuro-patelară) și o articulație fixă (articulația tibio-peronieră).

Inspecția: genunchiul este o articulație superficială, spre deosebire de articulația coxofemurală situată profund și înconjurată de mase musculare mari, inspecția permițând evaluarea cu ușurință a modificărilor de volum ale genunchilor. Inspecția se realizează cu pacientul în ortostatism; *din față* se pot vizualiza:

- deviații de ax: genu-varum (genunchii sunt deviați spre lateral având aspect în "paranteză") sau genu-valgum (când genunchii sunt deviați median – în "X") (4);
- atrofii ale mușchiului cvadriceps (stabilizator al genunchiului);
- modificări la nivelul rotulei: prezența bursitelor prerotuliene, a modificărilor cutanate (eritem), se pot remarca tumefacții ale fundurilor de sac sinoviale - subcvadricipital, subrotulian.

La inspecția *din lateral* se poate remarca existența fixării în flexum a genunchilor. La *inspecția posterioară* a genunchilor se examinează spațiul popliteu – existența unei tumefacții la acest nivel putând sugera formarea unui chist popliteu (chist Baker) (4, 6).

Palparea se efectuează bilateral și cuprinde examinarea punctelor topografice ale genunchiului:

- *fundurile de sac - superior* (subcvadricipital) și *inferior* (subrotulian);
- *latero-intern* palpăm inserția "labei de gâscă" formată din tendoanele mușchilor croitor, drept intern și semitendinos ce se inseră în partea superioară a feței interne a tibiei;
- *latero-extern* palpăm bandeleta iliotibială;
- *spațiul popliteu* (la palparea cu genunchiul în flexie și cu pacientul în decubit ventral se poate decela existența unui chist Baker) (6).
- *șocul rotulian* pozitiv atunci când la nivelul articulației se formează în exces lichid sinovial (cu genunchiul întins, se comprimă fundurile de sac, iar cu indexul se apasă rotula, prezența lichidului dă senzația că rotula plutește - șoc rotulian pozitiv) (figura 1.9-E).

Testarea mobilității genunchilor:

- *Flexia* genunchiului se efectuează activ de către pacient și este de 120° (gamba trebuie sa atingă coapsa), flexia pasivă efectuată de examinator, normal este 160° (călcâiul atinge fesa) (figura 1.9-A).
- În cazul existenței unui flexum de genunchi se remarcă deficit de extensie a genunchiului. Genu recurvatum reprezintă hiperextensia gambei (depășirea rectitudinii). Genu-flexum poate fi reductibil sau ireductibil (atunci când nu se reduce), de asemenea în cazul

flexumului compensator de genunchi secundar flexumului de șold acesta se reduce la mișcarea de extensie a gambei.

- *Cursa rotulei* se realizează în sens cranio-caudal și latero-lateral. Semnul "rândelei" este întâlnit în gonartroză, când la mobilizarea rotulei se percep cracmente date de formarea de osteofite pe fața posterioară a rotulei (figura 1.9 –F,G).

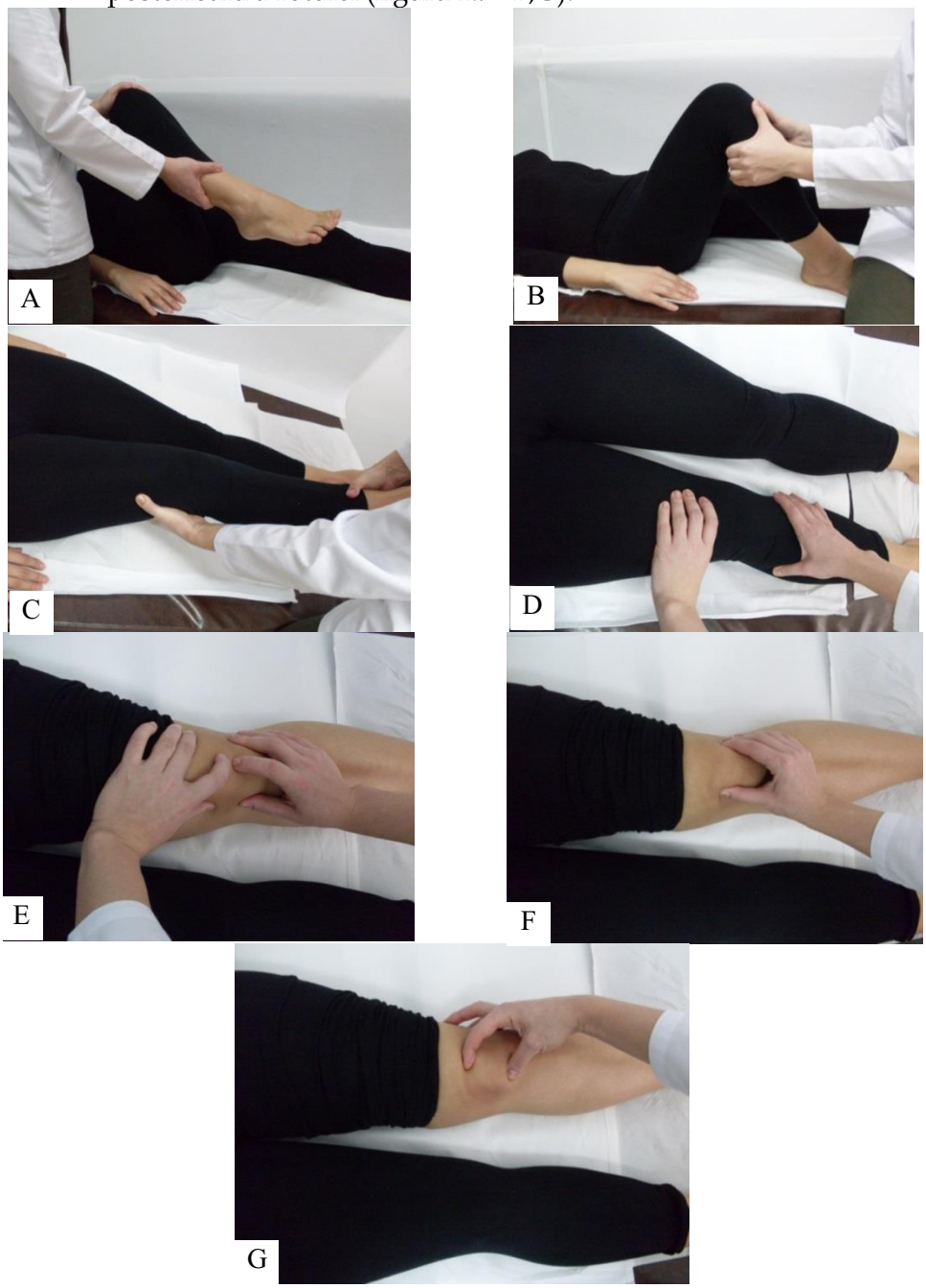


Figura 1.9. *Examenul clinic al genunchiului*

Stabilitatea genunchiului este oferită de cvadriceps, dar și de ligamentele laterale (extern și intern) și ligamentele încrucișate (anterior și posterior). Pentru evaluarea ligamentelor laterale pacientul este în decubit dorsal cu genunchiul extins, iar examinatorul imobilizează cu o mână coapsa și cu cealaltă imprimă mișcări pasive de lateralitate gambei (figura 1.9 –C,D).

Stabilitatea antero-posterioară oferită de ligamentele încrucișate este apreciată prin "semnul sertarului" pozitiv în cazul leziunilor ligamentelor încrucișate anterior ("sertar anterior") - gamba alunecă anterior sau în cazul leziunilor de ligament încrucişat posterior ("sertar posterior") - gamba alunecă posterior. Testul se efectuează cu pacientul în decubit dorsal cu genunchiul flectat la 90°, examinatorul fixează piciorul pacientului pe planul patului și imprimă gambei mișcări de tracțiune spre anterior și împingere spre posterior (figura 1.9-B).

În cazul **leziunilor de menisc** *intern* se efectuează *manevra McMuray* - durere antero-internă la extensia și rotația axială internă a gambei sau *manevra Payr* - durere la nivelul interliniului femuro-tibial intern în poziție turcească. Pentru leziunile *meniscului extern* la extensia și rotația externă a gambei apare durere în regiunea externă a interliniului femuro-tibial (6).

Testarea forței musculare se face pentru cvadriceps, ischio-gambieri, gemeni, rotatori interni (croitor, semitendinos, semimembranos, drept intern), rotatori externi (biceps, tensor fascia lata).

Examenul articulației tibio-tarsiene și articulațiilor piciorului

Inspecția urmărește aspectul tegumentelor (modificări de culoare, prezența durioanelor - zonă de hiperkeratoză la nivel plantar în dreptul metatarsienelor II, III, IV datorită creșterii presiunii la acest nivel, întâlnite frecvent în deformarea antepiciorului din poliartrita reumatoidă), tumefacții la nivelul gleznei, deviațiile de ax (degete în "ciocan", hallux valgus) și deformările antepiciorului (*antepicior rotund* - convexitate transversală și antero-posterioară a antepiciorului, degetele și metatarsienele I și V pierd contactul cu solul, sprijinul efectuându-se pe capetele metatarsienelor II, III, IV, cu formare de durioane și mers taligrad; *picior plat triunghiular* - hallux valgus, quintus-varus, modificări ale degetelor 2-4 "în ciocan"), modificări ale unghiilor, tulburări de mers. La inspecția posterioară se poate remarca deviația axei calcaneului, tumefacții la nivelul tendonului achillian.

Palparea se realizează antero-posterior și latero-lateral (figura 1.10-A) la nivelul interliniului articular și poate decela durere la nivelul articulației tibio-tarsiene. Examinarea zonelor tumefiate (prezența sinovitei la nivelul gleznei) necesită palparea anterioară a interliniului articular, apoi se palpează inserțiile ligamentelor lateral intern (situat de la vârful maleolei interne până la scafoid, colul astragalului și calcaneu), ligamentul lateral extern (de la vârful maleolei externe spre astragal și calcaneu).

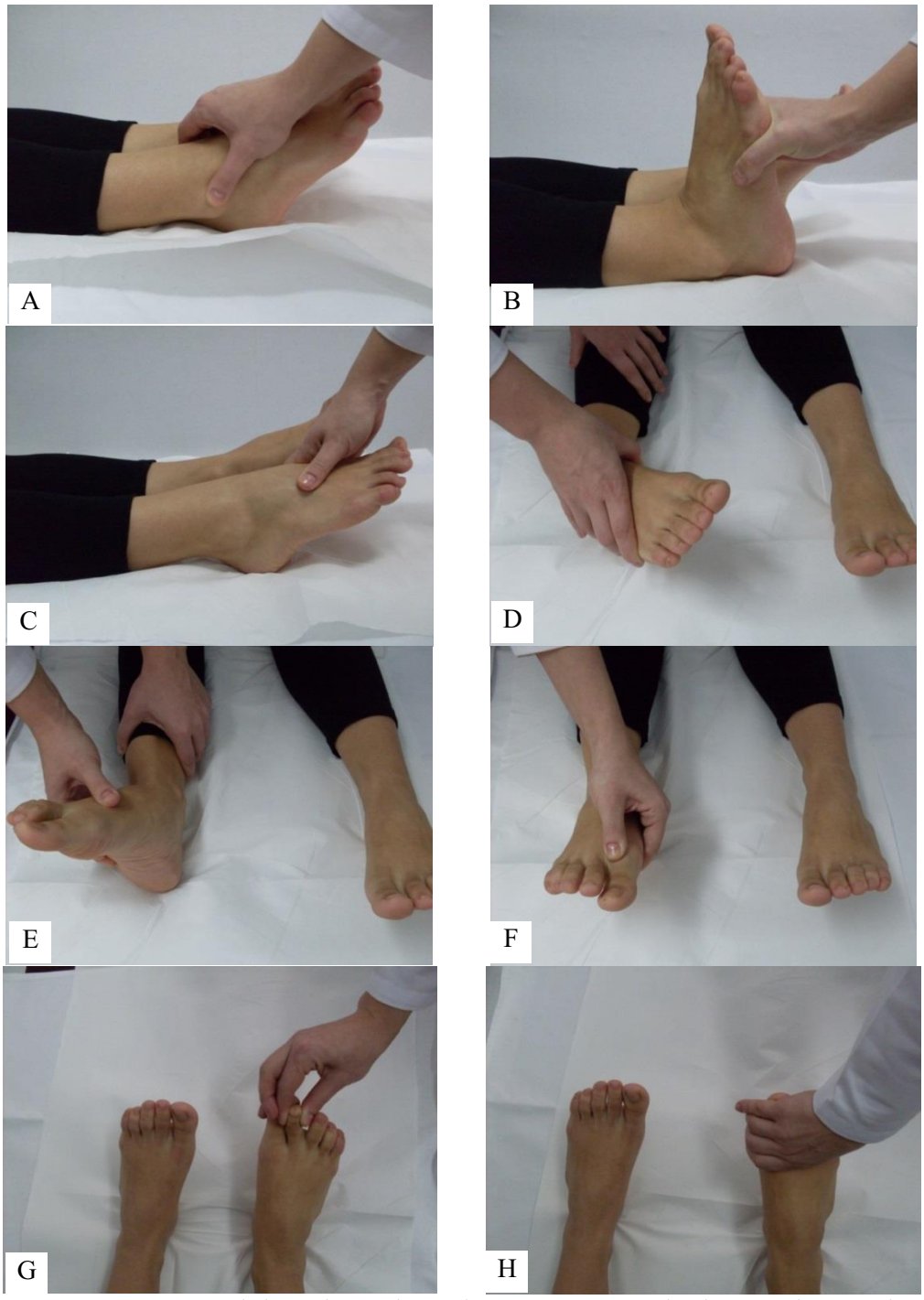


Figura 1.10. *Examenul clinic al articulației tibio-tarsiene și articulațiilor mici ale piciorului*

În cazul tendinitei Achilliene sau a bursitelor pre sau retroahilliene pare durere în talon, întâlnită și în fasciita plantară (3, 6). Urmează apoi palparea antero-posterioară a articulațiilor metatarsofalangiene (MTF) (figura 1.10-F) și

palparea articulațiilor interfalangiene efectuată antero-posterior și latero-lateral (figura 1.10-G). În poliartrita reumatoidă se efectuează *testul Squeeze* care constă în comprimarea laterală a articulațiilor MTF, testul fiind pozitiv dacă apare durere (figura 1.10-H).

Testarea mobilității piciorului:

- flexia dorsală a piciorului normal atinge 20°-30° (figura 1.10-B);
- flexia plantară a piciorului normal este de 45° (figura 1.10-C);
- inversia piciorului (supinație - piciorul este rotat intern, cu marginea internă ridicată și cea externă sprijinită pe sol, planta orientată medial) (figura 1.10-D);
- eversia piciorului (pronația - abducția și dorsiflexia piciorului, planta este orientată infero-extern) (figura 1.10-E).

Se testează musculatura ce realizează flexia plantară (mușchiul triceps sural, flexorii degetelor) și dorsiflexia piciorului (tibial anterior) (6).

1.3. Examenul clinic al membrelor superioare urmărește aliniamentul membrului superior pentru sesizarea eventualelor deviații de ax, deformări, examenul maselor musculare.

Examenul umărului

Inspecția se realizează din față, din lateral și posterior examinând bilateral umerii. La inspecție se pot observa: poziții antalgice, asimetrii, contracturi sau atrofii musculare, tumefacții, modificări ale tegumentului.

Palparea punctelor topografice ale umărului:

- interliniul articulației acromio-claviculare;
- palpăm zona de inserție pe humerus a mușchiului supraspinos sub marginea antero-externă a acromionului;
- culisa bicipitală (inserția tendonului capului lung al bicepsului braial în șanțul inter-tuberozitar al capului humeral);
- "V"-ul deltoidian (palparea inserției porțiunii distale a deltoidului la mijlocul diafizei humerusului în regiunea sa externă);
- punctul coracoidian (palpăm regiunea subclaviculară - șanțul deltopectoral);
- axilar posterior (se palpează mușchii subscapular, mare dorsal și mare rotund) (6).

Mobilitatea umărului se evaluează activ, pasiv și contra rezistență, apariția durerii în timpul mobilizării având rol de orientare a diagnosticului, astfel durerea apăruta în timpul efectuării rotației externe poate sugera o suferință a articulației glenohumerale (4). În leziuni ale tendoanelor apare durere la mobilizarea activă și pasivă (de exemplu în leziuni ale tendoanelor mușchilor ce formează coiful rotatorilor apare durere în timpul mișcării de abducție între 70° și 120° și la efectuarea rotației interne) (3, 4).

- *Anteflexia (ante-pulsia)* ridicarea anterioară a brațului, normal atinge 180° (între 0° și 90° este efectuată din articulația scapulo-humerală,

între 90° și 130° de articulația scapulo-humerală și scapulo-toracică, iar între 130° și 180° se realizează prin participarea musculaturii paravertebrale controlaterale) (figura 1.11-A, B).

- *Abducția* normal este 180° (ridicarea laterală a brațului între 0° și 90° este realizată din articulația scapulo-humerală, iar între 90° și 180° este efectuată din articulația scapulo-toracică și acromio-claviculară (figura 1.11-C).
- *Adducția* atinge între 30°-40°, se măsoară gradul de apropiere a brațului de torace și continuarea mișcării cu depășirea acestuia (figura 1.11-D).
- *Rotația externă* evaluată cu brațul lipit de torace și cotul flectat la 90° se măsoară gradul de distanțare antero-externă a antebrațului de corp, normal atingând între 40°-60°. Rotația externă se obiectivează și prin ridicarea brațelor spre regiunea occipitală de către pacient (figura 1.11-E,G).
- *Rotația internă* - pacientul cu brațul lipit de torace și cotul flectat la 90° rotește brațul spre interior, în plan orizontal până la atingerea antebrațului de torace (figura 1.11-F); se efectuează mișcarea de extensie a brațului până când mâna atinge regiunea lombară (figura 1.11-H), normal este de 80°-90°.
- *Extensia (retro-pulsia),* mișcarea se efectuează predominant din articulația scapulo-humerală și poate atinge până la 50°-60° (figura 1.11-I).

Testarea forței musculare (bilanțul muscular) se efectuează contra rezistenței aplicate de examinator. Examinăm musculatura ce realizează anteflexia (deltoidul), abducția (mușchii supraspinos și deltoid mijlociu), adducția (marele pectoral), rotația externă (mușchii subspinos și mic rotund), rotația internă (subscapular, mare rotund), extensia (mare dorsal) (6).

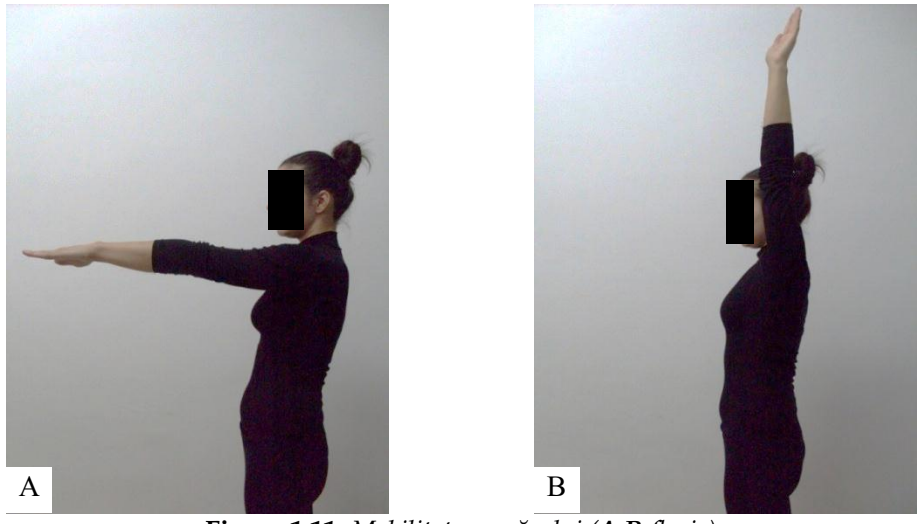


Figura 1.11. *Mobilitatea umărului (**A,B**-flexia)*

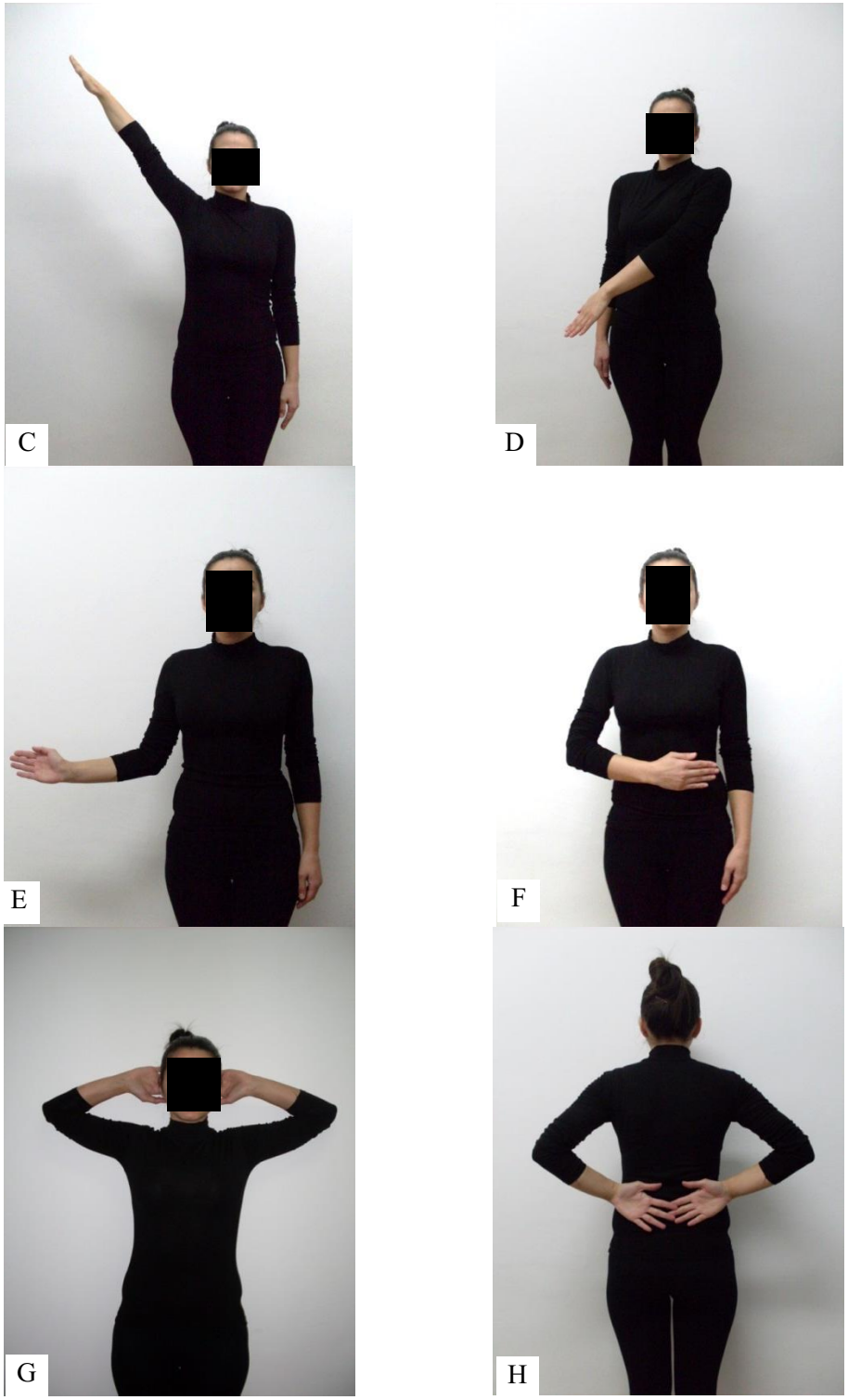


Figura 1.11. *Mobilitatea umărului (**C**-abducția; **D**-adducția; **E,G**-rotația externă și **F,H**-rotația internă)*

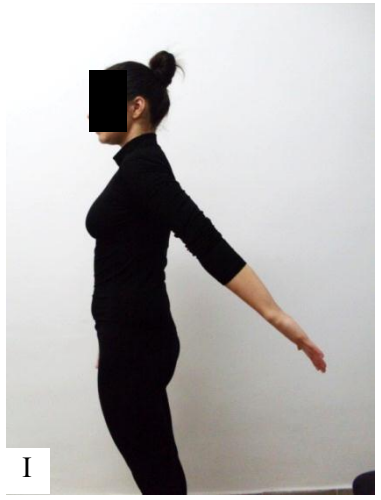


Figura 1.11. *Mobilitatea umărului (**I**-extensia)*

Examenul cotului

Inspecția se realizează bilateral, comparativ din față, profil și din posterior examinându-se epicondilii extern și intern, olecranul. Se pot remarca deviații de ax (flexumul, hiperextensia cotului-recurvatum, deviațiile axiale externe sau interne ale antebrațului).

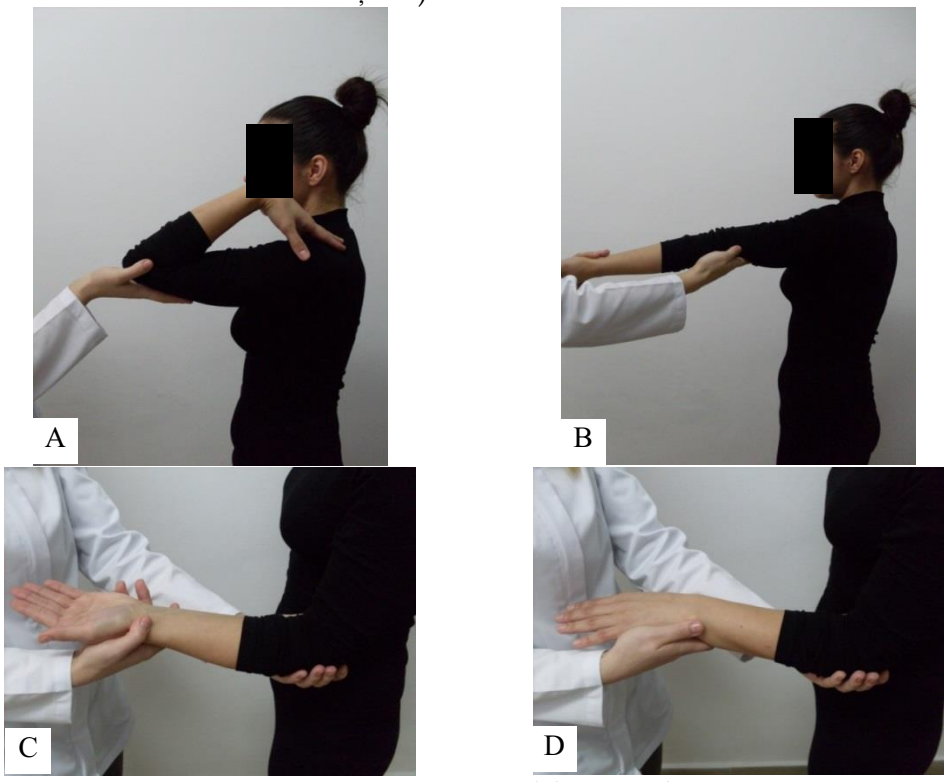


Figura 1.12. *Testarea mobilității cotului*

Palparea interliniului articular (cu cotul în flexie) antero-posterior și latero-lateral.

Examenul mobilității cotului activ și pasiv:

- *Flexia* antebrațului pe braț (mâna atinge umărul) normal este de 140° realizată activ de către pacient și poate atinge 160° când este efectuată pasiv (plecând din poziția cu antebrațul în extensie) (figura 1.12-A); se testează forța musculară a bicepsului brahial și brahial anterior.
- *Extensia* - axul antebrațului se continuă cu cel al brațului (figura 1.12-B);
- *Supinația* - se rotește antebrațul până când mâna ajunge orientată cu fața palmară în sus și este de 90° (figura 1.12-C);
- *Pronația* rotirea antebrațului astfel încât fața palmară este îndreptată în jos, atinge normal 90° (figura 1.12-D).

Examenul pumnului și mâinii

Inspecția se realizează cu mâna în semiflexie și oferă informații despre aspectul tegumentelor, prezența tumefacțiilor, dispoziția lor simetrică, deformări articulare specifice bolilor reumatismale, noduli, atrofia mușchilor interosoși întâlnită frecvent în poliartrita reumatoidă. Inspecția feței palmare a mâinii poate evidenția prezența unei contracturi Dupuytren, atrofii ale eminenței tenare (în sindromul de canal carpian) și hipotenare (în leziuni ale nervului cubital), ulcerații ale pulpei degetelor secundare fenomenului Raynaud.

Palparea articulației radio-cubito-carpiene se efectuează antero-posterior și latero-lateral, palparea antero-posterioară a fiecărei articulații metacarpofalangiene (MCF) (figura 1.14-A, B), apoi palparea interfalangienelor proximale (IFP) și distale (IFD) antero-posterior și latero-lateral (figura 1.14-C). Testul Squeeze este pozitiv atunci când apare durere la strângerea laterală a articulațiilor MCF II-IV (utilizat în examenul mâinii reumatoide) (figura 1.14−D).

Mobilitatea pumnului cuprinde mișcarea de *flexie* palmară este de 70°-80° (figura 1.13-A); *extensia* (flexia dorsală) normal atinge 70°-80˚(figura 1.13-B); *înclinația cubitală* normal poate fi de 40° (figura 1.13-C); *înclinația radială* este de aproximativ 15° (figura 1.13-D).

Evaluarea *prehensiunii de forță* sau digito-palmară și *prehensiunea de finețe* sau digito-digitală în care se realizează pensa policelui cu celelalte degete în parte, normal este termino-terminală (figura 1.14- E, F).

Examenul clinic al mâinii mai cuprinde evaluarea mobilității degetelor, în special a policelui datorită funcționalității sale și bilanțul muscular al mușchilor de la nivelul mâinii (6).

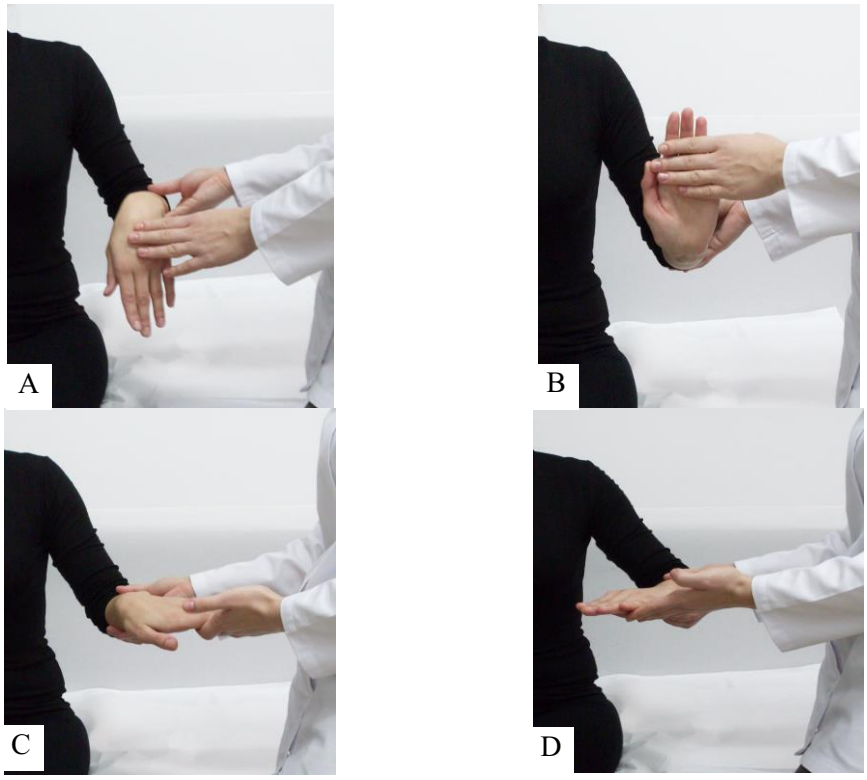


Figura 1.13. *Testarea mobilității pumnului*

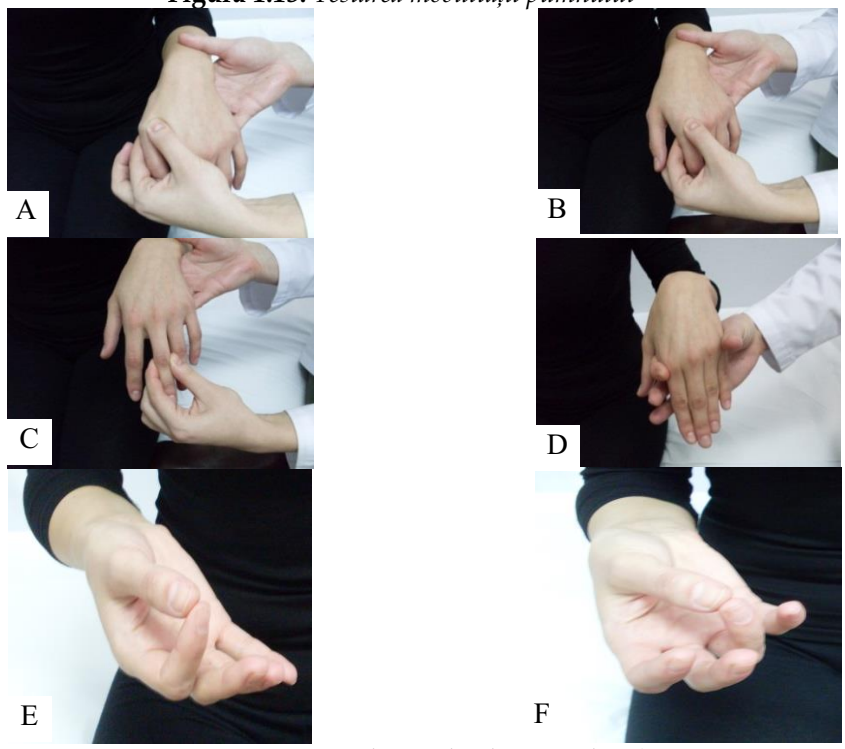


Figura 1.14. *Examenul articulațiilor mici ale mâinii*

Bibliografie selectivă:

1. Woolf A. History and physical examination. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elservier, 2010, 235-250.
2. Davis III J., Moder K., Hunder G. History and Physical Examination of the Musculoskeletal System. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 559-576.
3. Meehan R. Evaluation of the Patient with Rheumatic Symptoms - History and Physical Examination. In: Sterling W, ed. Rheumatology Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 45-52.
4. Opriș D. Abordarea pacientului cu boli reumatice - Examenul pacientului reumatic. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 89-103.
5. Sack K. Approach to the Patient with Rheumatic Disease – Physical Examination of the Musculoskeletal System. In: Imboden J., Hellmann D., Stone J. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment 2nd Ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2007, 1-11.
6. Stroescu I. Semiologie clinică și diagnostic topografic. In: Ciobanu V., Stroescu I., Urseanu I. Semiologie și diagnostic în Reumatologie. Editura Medicală, București, 1991, 107-257.

2 POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică, cu manifestări articulare, dar şi sistemice caracterizată din punct de vedere patogenic prin afectarea membranei sinoviale articulare (1).

Clinic se descriu:

- **manifestări articulare**: artrită cronică distructivă cu caracter deformant ce afectează articulațiile mici în mod simetric, bilateral, prin formarea de leziuni distructive progresive ireversibile;
- **manifestări sistemice**: cardiovasculare, pulmonare, renale, neurologice, oculare.

2.1. Epidemiologie

În ceea ce priveşte **epidemiologia,** PR reprezintă cea mai întâlnită afecțiune inflamatorie reumatică interesând aproximativ 1% din populația generală, fiind întâlnită mai frecvent la femei decât la bărbați (raport 3:1), cu un vârf al incidenței în decadele de vârstă 4-5 (2).

2.2. Etiopatogenie

Deşi etiologia PR rămâne încă incomplet elucidată, în apariția bolii sunt implicați o serie de factori favorizanți precum sexul, unii agenți infecțioşi, ce acționează pe un teren genetic specific. S-a constatat că la pacienții cu PR există o strânsă asociere cu antigenele **HLA-DR4** (cel mai frecvent), dar şi **HLA-DR1** şi **HLA-DR14**. A fost descrisă o secvență comună de aminoacizi denumită „epitopul comun" responsabilă *de* **susceptibilitatea genetică** (3, 4).

Sexul feminin este mai frecvent afectat de PR (raportul F/M de 2:1-3:1), fapt explicat prin implicarea hormonilor estrogeni în imunitate, rolul factorilor hormonali fiind demonstrat şi în apariția altor boli autoimune (exemplu: Lupusul eritematos sistemic). De asemenea s-a constatat o ameliorare a evoluției bolii pe parcursul sarcinii.

Agenții infecțioşi descrişi ca posibili factori implicați în etiologia bolii sunt: virusurile (parvovirusul B-19, virusul Epstein-Barr, HTLV-1, virusul rujeolei) şi agenții bacterieni (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycobacteria*), însă fără rezultate concludente (4).

Autoimunitatea deține rolul central în procesele patogenice ale bolii reprezentând un răspuns imun aberant față de structurile proprii (self), ce devin antigenice.

Factorul Reumatoid (FR) reprezintă autoanticorpul direcționat împotriva porțiunii Fc a imunoglobulinei G (Ig G). Au fost descrise următoarele izotipuri de FR: Ig M, Ig G, Ig A, Ig E. FR prezintă un rol important în patogenia bolii, participând la fixarea complementului şi formarea complexelor imune la nivelul sinovialei, întreținând procesul inflamator. Metodele de determinare a FR: latex şi Waaler Rose (prin hemaglutinare) pentru detectarea FR de tip Ig M; ELISA şi nefelometrie utile pentru determinarea tuturor izotipurilor. Principalele evenimente patogenice se desfăşoară la nivelul sinovialei, în funcție de etapele evolutive ale bolii existând o serie de modificări histologice caracteristice ce apar ca urmare a interacțiunii celulelor implicate în procesul imun, în final ducând la formarea unei sinovite infiltrativ proliferative.

Limfocitele T şi B, alături de macrofage şi fibroblaşti sunt considerate principalele structuri implicate în inițierea procesului distructiv articular. Răspunsul inflamator precoce determină recrutarea altor celule, urmat de stimularea secreției de citokine proinflamatorii (TNF-α , IL-1, IL-6) (4,5).

Factorul de necroză tumorală α (TNF-α) este implicat în următoarele procese imune:

- activează neutrofilele, macrofagele şi fibroblaştii sinoviali;
- stimulează alte citokine IL-1, IL-6, GM-CSF;
- promovează proliferarea sinoviocitelor şi fibroblaştilor (ducând la formarea *panusului*);
- activează şi induce diferențierea osteoclastelor (apariția *eroziunilor marginale*);
- stimulează eliberarea matrix-metaloproteinazelor (MMPs) ducând la proteoliza şi distrucția țesuturilor din jur.

Proliferarea sinovială vine în contact cu matricea cartilaginoasă şi cu osul subcondral ducând astfel la degradarea cartilajului şi producerea de eroziuni pe suprafața osoasă (prin acțiunea metaloproteinazelor dar şi prin acțiunea altor proteaze produse de celulele sinoviale).

IL-1 şi TNF-α stimulează de asemenea condrocitelor în producerea enzimelor degradative şi ca răspuns la sinteza acestor citokine, la nivelul condrocitelor scade producerea colagenului de tip II şi a proteoglicanilor, crescând sinteza de MMP ce contribuie la degradarea colagenului şi a proteoglicanilor, cu distrugerea cartilajului (determinând *pensarea spațiului articular*).

Celulele inflamatorii cu rol central în lichidul sinovial sunt neutrofilele (în timp ce în sinovială sunt celulele T), ce sunt atrase de citokine precum TGF−beta şi interleukina 8 (IL-8). Neutrofilele se pot degranula ducând la distrugerea structurilor din vecinătate.

Etapa finală a mecanismelor descrise se concretizează prin formarea unei structuri caracteristice PR sinovita proliferativă (*panusul articular)* ce intervine în distrucția cartilajului şi osului subcondral.

2.3. Tablou clinic

Cel mai frecvent poliartrita reumatoidă prezintă debutul ***insidios*** al simptomatologiei (în 70% din cazuri).

10% dintre pacienți pot avea un debut ***acut*** ce interesează atât articulațiile mici ale mâinilor, dar şi articulații mari însoțite de manifestări sistemice (febră, alterarea stării generale), făcând necesar diagnosticul diferențial cu un proces infecțios.

Alte forme de debut întâlnite:

- Debutul ***mono/oligoarticular***, rar întâlnit, ce afectează articulațiile mari (umeri, genunchi, pumn), evoluând în timp spre afectare poliarticulară simetrică (2).
- Reumatismul ***palindromic*** caracterizat prin episoade de artrită (articulații mici mâini, coate, umeri, genunchi sau glezne) ce durează câteva zile, se remit fără sechele şi pot recidiva la interval de săptămâni sau luni (6).

Existența unui episod infecțios, a unui traumatism sau stres emoțional pot avea rol declanşator al simptomatologiei. La debut pacienții pot prezenta manifestări sistemice precum subfebrilitatea, anorexia, scăderea în greutate (ca efect catabolic al citokinelor) (6).

Articulațiile implicate sunt cele diartrodiale (sau sinoviale) ce prezintă raportul cel mai mare dintre suprafața sinovialei şi cea a cartilajului articular fiind interesate articulațiile mici ale mâinii: metacarpofalangiene (MCF), interfalangienele proximale (IFP) şi articulația radio-cubitocarpiană (RCC), dar şi articulațiile mici ale piciorului: metatarsofalangienele (MTF).

Manifestări articulare

Durerea este de tip ***inflamator***, accentuându-se în repaus şi nocturn; este însoțită de ***redoare matinală*** de peste 60 minute şi ameliorată de mişcare.

Tumefacția articulară apare ca urmare a sinovitei proliferative.

Impotența funcțională apare în evoluția bolii.

Dintre caracterele specifice inflamației se remarcă absența eritemului tegumentar în cadrul PR.

Particularitățile sinovitei din PR sunt reprezentate de *interesarea simetrică* a articulațiilor şi caracterul eroziv distructiv cu evoluție spre deformări şi anchiloză osoasă (4).

Mâna reprezintă locul de elecție al modificărilor specifice PR, fiind interesată de apariția dizabilității semnificative (figura 2.2). Cele mai importante deformări ale degetelor sunt:

- aspectul *„fusiform"* apare prin sinovita IFP şi absența afectării interfalangienei distale (IFD);
- deformarea în *„butonieră"* apare prin flexia articulației IFP şi hiperextensia IFD secundară afectării tendonului extensorului comun al degetelor;

- deformarea în *„gât de lebădă”* rezultă din flexia IFD şi hiperextensia IFP ca urmare a tracțiunii asupra tendoanelor extensorilor;
- *„Policele în Z”* reprezintă adducția primului metacarpian, flexia MCF şi hiperextensia IF.

La nivelul feței dorsale a pumnului se poate evidenția prezența de chisturi sinoviale (figura 2.1).

Figura 2.1. *Chist sinovial pe fața dorsală a articulației RCC drepte.*

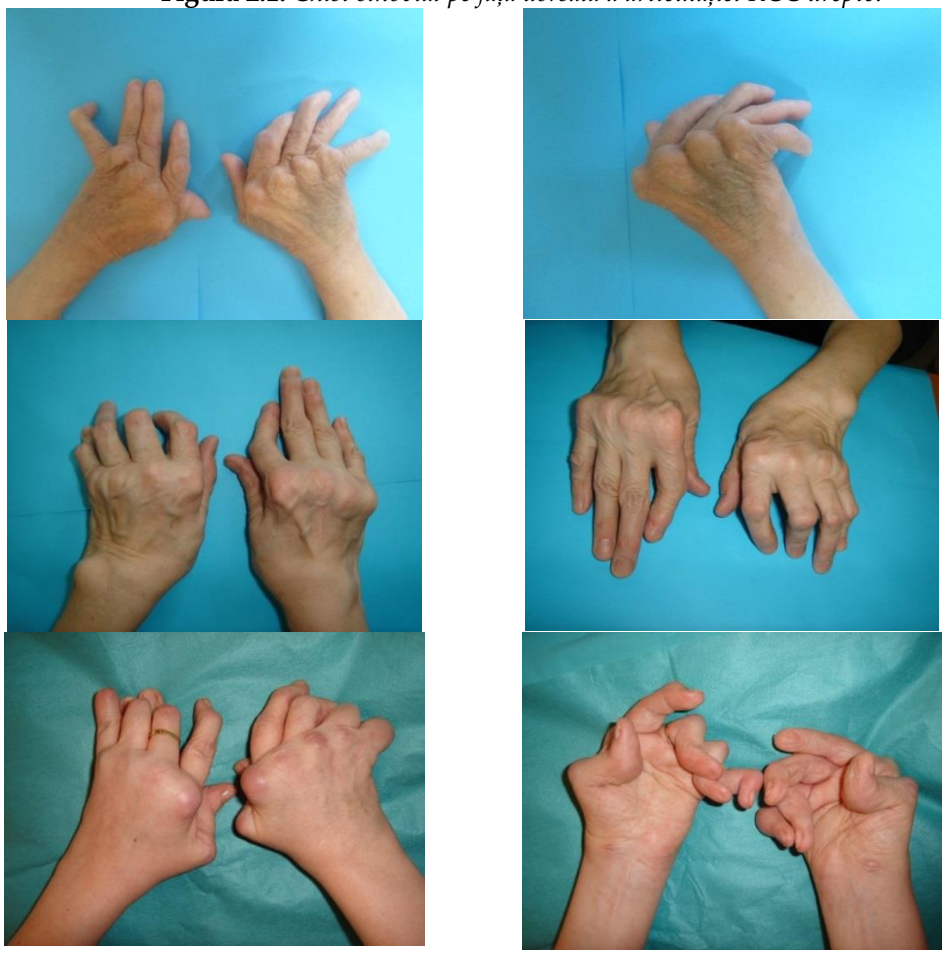


Figura 2.2. *Mâna reumatoidă*

Interesarea structurilor **carpului** şi subluxaţia articulaţiilor MCF determină devierea radială a carpului şi ulnară a degetelor.

Un alt aspect întâlnit în cadrul afectării din PR este: *„mâna în spate de cămilă"* modificare determinată prin tumefacţia articulaţiei **RCC**, atrofia muşchilor interosoşi dorsali şi tumefacţia articulaţiilor MCF.

Piciorul

Cel mai frecvent afectate sunt articulaţiile MTF urmate de articulaţia talară. Secundar subluxaţiei articulaţiilor MTF apar deformări ale degetelor II-IV cu aspect în *„ciocan"*, iar devierea MTF I determină aspectul de *hallux valgus*. Ca urmare a modificărilor antepiciorului există o distribuţie anormală a sarcinilor pe suprafaţa plantei ducând la apariţia de durioame la acest nivel. În fazele tardive ale bolii se realizează aspectul de *picior complex reumatoid* (figura 2.3).

Figura 2.3. *Picior complex reumatoid*

Articulaţia tibio-tarsiană este mai rar afectată în PR; poate fi interesată mai ales în cadrul formelor agresive de boală.

Articulațiile mari sunt implicate mai târziu în evoluția bolii:

- *Umărul* este asociat cu afectarea articulară (glenohumerală, acromioclaviculară), a burselor şi a structurilor musculo-tendinoase (manşeta rotatorilor, muşchii regiunii cervicale sau a peretelui anterior toracic).
- *Cotul* poate fi afectat în 20-50% dintre cazuri; bursita olecraniană şi nodulii reumatoizi apăruți pe suprafața de extensie reprezintă cele mai frecvente modificări la acest nivel. Sinovita determină în timp limitarea extensiei ducând la fixarea în flexum a cotului.
- *Şoldul* este afectat tardiv în evoluția bolii, la aproximativ 40% dintre pacienți, manifestându-se prin coxită sau bursită trohanteriană. Examenul clinic obiectivează inițial limitarea rotației interne. Artrita la acest nivel poate determina dizabilitate extrem de severă.
- *Genunchiul* este afectat la peste 70% din pacienți, prezentând tumefiere, durere la palpare, şoc rotulian prezent ca urmare a acumulării în exces a lichidului sinovial. Interesarea bursei poplitee este caracterizată prin formarea chistului Baker (figura 2.4) secundar creşterii presiunii intraarticulare ce determină trecerea lichidului sinovial din articulație în bursă. Ruptura chistului popliteu trebuie diferențiată de tromboflebita profundă.

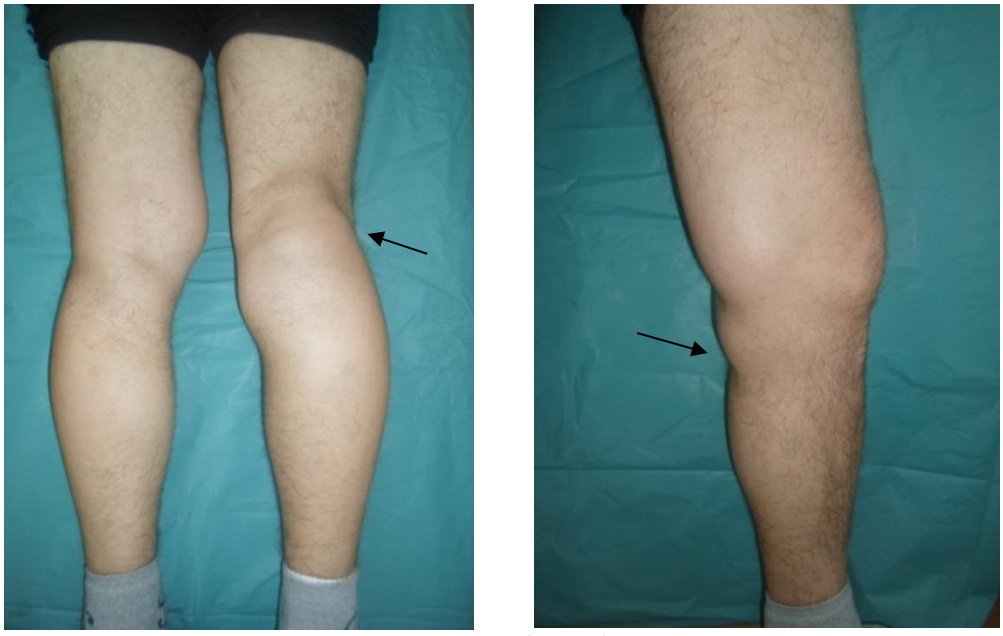


Figura 2.4. *Chist Baker*

Coloana cervicală este singurul segment al coloanei vertebrale ce poate fi afectat în PR, putând duce la apariția subluxațiilor, la nivelul articulației atlanto-axiale.

Articulația temporo-mandibulară este afectată la 20-30% din cazuri, clinic se constată durere accentuată de masticație, crepitații şi limitarea mobilității (2, 4, 6).

Manifestările extra-articulare

Apariția manifestărilor extra-articulare sunt corelate cu formele severe şi de lungă durată a bolii, mai ales la cei cu FR în titru crescut, fiind asociate cu prognostic sever şi mortalitate crescută.

Nodulii reumatoizi reprezintă una din cele mai frecvente afectări extra-articulare, apar la 20% dintre pacienții cu forme de boală erozive, agresive cu FR pozitiv. Sunt situați subcutanat localizați la nivelul zonelor de presiune cum ar fi: olecranul, ulna proximal, tendonului achillian sau periarticular (figura 2.5).

Pot apărea şi la nivel visceral: pulmon, inimă, ochi sau laringe. Sunt caracterizați din punct de vedere histopatologic de prezența unei zone centrale de necroză fibrinoidă înconjurată de o zonă de histiocite aşezate în palisadă, cu un strat superficial de țesut celular conjunctiv.

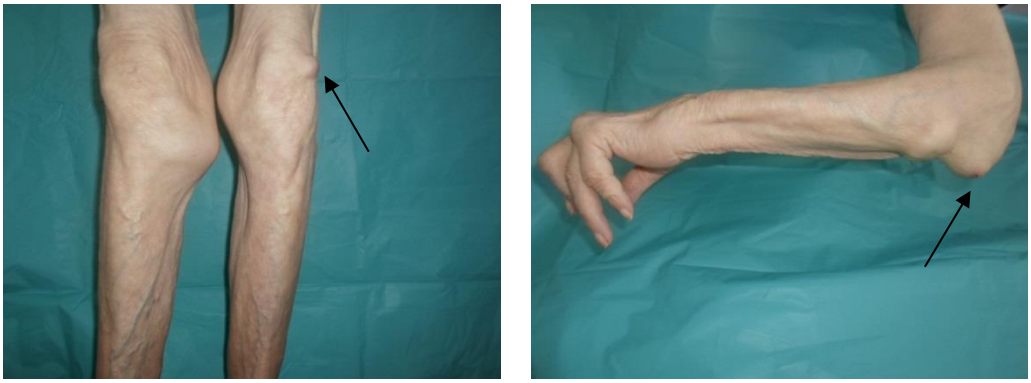


Figura 2.5. *Noduli reumatoizi la nivelul genunchiului și cotului*

Vasculita reumatoidă se poate manifesta prin: purpură palpabilă, infarcte periunghiale, ulcerații cutanate, eritem palmar.

Ocular se întâlnesc sclerita, episclerita, keratoconjunctivita sicca (mai ales la pacienții ce asociază Sindrom Sjögren secundar), scleromalacia perforans (prin prezența nodulului reumatoid sub scleră), retinopatia pigmentară secundară terapiei cu hidroxiclorochină.

Cardiovascular: miocardită, prezența nodulilor la nivelul valvelor pot determina endocardită, pericardită (de cele mai multe ori asimptomatică). Ateroscleroza precoce poate duce la apariția bolii coronariene.

Renal: implicarea renală se întâlneşte rar, însă PR este cea mai frecventă cauză de amiloidoză secundară.

Pulmonar pot fi prezente: pleurezia, fibroza interstițială (cel mai frecvent secundară tratamentului cu Metotrexat), noduli reumatoizi, bronşiolita (7).

Digestiv: se pot întâlni ulcere gastro-duodenale, ulcerații intestinale, hemoragii digestive secundare terapiei cu antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) şi glucocorticoizi. Modificarea funcției hepatice poate fi secundară utilizării metotrexatului şi leflunomidei.

Hematologic sunt descrise: anemia cronică inflamatorie sau macrocitară secundară tratamentului cu metotrexat; trombocitoza este adesea întâlnită în PR; limfadenopatie.

Sindromul Felty este caracterizat prin asocierea PR cu splenomegalia şi leucopenia cu neutropenie; mai poate asocia trombocitopenie sau anemie. Prezintă risc crescut de infecții şi de dezvoltare a neoplaziilor. Tratamentul cu metrotrexat are efect benefic asupra citopeniei. În cazul infecțiilor severe, recurente splenectomia reprezintă soluția optimă (8).

Neurologic asociază polinevrită, polineuropatie senzitivo-motorie (secundară vasculitei de *vasa nervorum*), sindrom de canal carpian, complicații secundare subluxației atlanto-axiale.

Musculoscheletal apar osteoporoza, atrofia musculară şi miozita (8).

2.4. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Hematologic

Anemia normocromă, normocitară (determinată de inflamație) este cel mai frecvent întâlnită. Poate fi secundară şi consumului cronic de AINS sau supresiei medulare în cadrul terapiei imunosupresoare.

Majoritatea pacienților nu prezintă modificări a numărului de leucocite, însă *leucopenia* cu neutropenie poate fi asociată cu sindromul Felty. *Trombocitoza* este corelată cu activitatea bolii.

Sindromul inflamator nespecific

Markerii urmăriți sunt: *viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)* şi *proteina C reactivă (CRP)* ce prezintă valori crescute mai ales în perioada de activitate a bolii, fiind parametri utilizați pentru monitorizarea răspunsului la tratament şi a activității bolii, având valoare prognostică (9).

Sindromul imunologic

Factorul reumatoid poate fi pozitiv la debutul bolii la 30% dintre pacienți, însă pe parcursul bolii se poate pozitiva la 75-85% din cazuri. Prezența FR este asociată cu forme severe de boală şi cu apariția manifestărilor extra-articulare, inclusiv nodulii reumatoizi.

Factorul reumatoid poate fi de asemenea întâlnit şi în unele boli cronice (boli pulmonare şi hepatice), alte boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sarcoidoză, sindrom Sjogren, dermatomiozită, crioglobulinemie), neoplazii, infecţii (HIV, infecţii virale cronice, tuberculoză, infecţii parazitare). FR poate fi pozitiv şi la persoanele sănătoase, mai ales la cei cu vârstă peste 70 de ani (3−25%) (5).

Anticorpii anti peptide ciclic-citrulinate (CCP) sunt direcţionaţi împotriva unor peptide citrulinate precum: filagrina, keratina (2). Anticorpii anti CCP sunt înalt specifici pentru PR (95%) şi sunt strâns corelaţi cu forma erozivă, putând fi prezenţi cu 10 ani înaintea apariţiei manifestărilor articulare, devenind utili în diagnosticul precoce al bolii.

Anticorpii antinucleari (ANA) pot fi prezenţi la 20-30% dintre pacienţii cu PR şi se asociază cu forme severe de boală (2, 9).

Complementul seric are de obicei valoare normală, fiind scăzut în cazul prezenţei vasculitei (4).

Lichidul sinovial

Prezintă caracter exsudativ, celularitate crescută (2000−50000 celule/mm^3) cu predominanţa neutrofilelor, nivel de glucoză scăzut, FR prezent, precum şi prezenţa ragocitelor (neutrofile ce au fagocitat complexe imune ce conţin şi FR) (4).

b. Investigaţii imagistice

Radiografia convenţională

Principalele sedii examinate radiologic sunt: mâna şi antepiciorul bilateral. Deşi reprezintă una din cele mai utilizate metode pentru evidenţierea leziunilor osteo-articulare, în primele luni ale bolii examenul radiologic poate fi normal.

Primele modificări apar la nivelul stiloidei ulnare, MCF II, III, iar la nivelul antepiciorului pe MTF IV,V.

Evaluarea radiologică se efectuează la interval de 6 luni în primii 2 ani, apoi la interval de un an.

Modificările radiologice caracteristice în PR sunt:

- *Tumefierea părţilor moi periarticulare* - evidenţiată iniţial;
- *Osteoporoza juxta-articulară*;
- *Pensarea simetrica a spaţiilor articulare* - secundară distrucţiei cartilajului;
- *Geodele* (mici zone de liză osoasă) şi *eroziunile marginale* ce interesează osul subcondral ca urmare a evoluţiei procesului distructiv în stadiile tardive de boală.
- *Deformări* şi *anchiloze articulare* ce determină afectare funcţională severă (figura 2.6, 2.7, 2.8) (4).

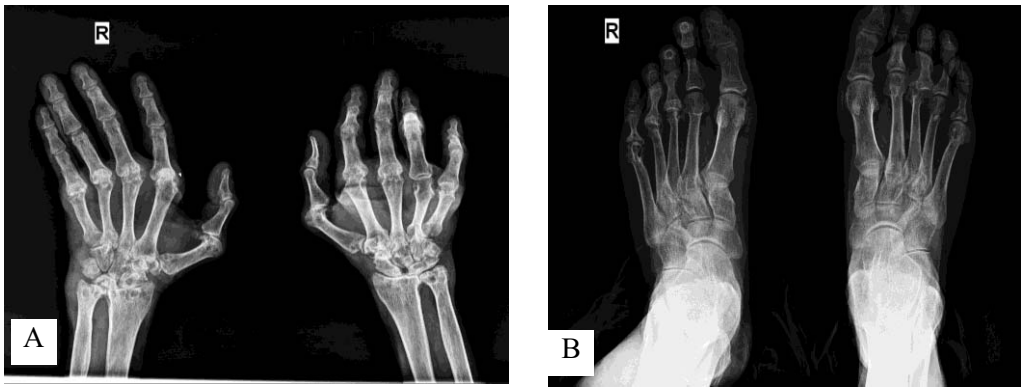


Figura 2. 6. *Radiografie mâini și antepicior bilateral: PR stadiul IV:* ***A*** *- eroziuni, pensări ale spațiilor articulare la nivelul carpului MCF, IFP bilateral, cu subluxații și anchiloze în poziții vicioase.* ***B****- geode și eroziuni la nivelul MTF I-V bilateral, îngustarea spațiilor articulare, subluxații.*

Figura 2.7. *Radiografii mâini și antepicior bilateral: PR stadiul IV:* ***A*** *– osteoporoză juxtaarticulară, carpită bilateală, microgeode și eroziuni la nivelul carpului, MCF și IFP bilateral.* ***B****- osteoporoză juxtaarticulară, MTF bilateral pensate, cu geode, eroziuni și subluxații, hallux valgus stâng.*

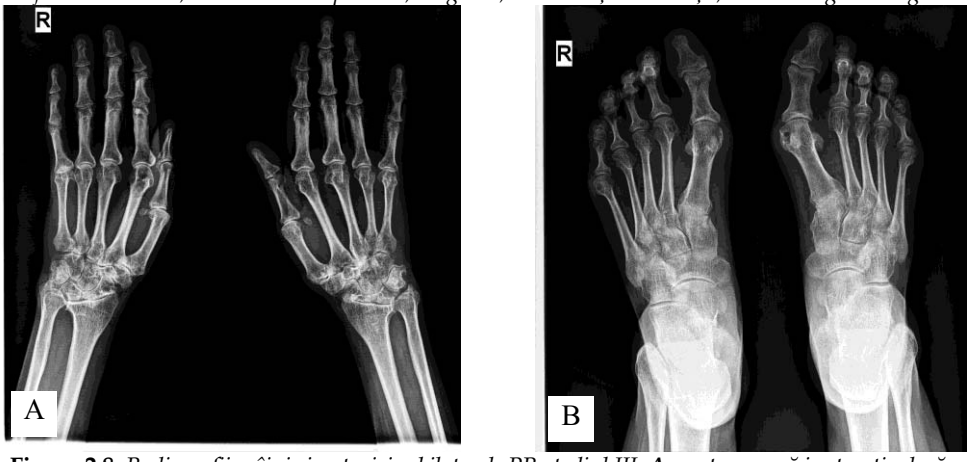


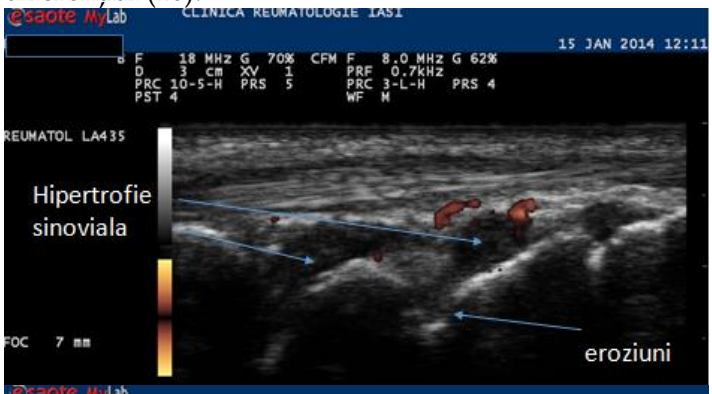
Figura 2.8. *Radiografii mâini și antepicior bilateral- PR stadiul III:* ***A*** *– osteoporoză juxtaarticulară, microgeode și eroziuni marginale la nivelul carpului și stiloidei cubitale, pensări ale spațiilor articulare la nivelul carpului, MCF, IFP bilateral, anchiloza IFP V drept.*
B*- osteoporoză juxtaarticulară, îngustarea spațiilor articulare MTF, geode și eroziuni la nivelul MTF V bilateral, MTF II drept, MTF I stâng.*

Ecografia musculo-scheletală

Ecografia reprezintă o metodă de explorare neinvazivă cu rol diagnostic, cu posibilitatea de a examina articulația în toate planurile sale, cu rol în depistarea şi evaluarea sinovitei precoce precum şi a eroziunilor, fiind superioară radiografiei.

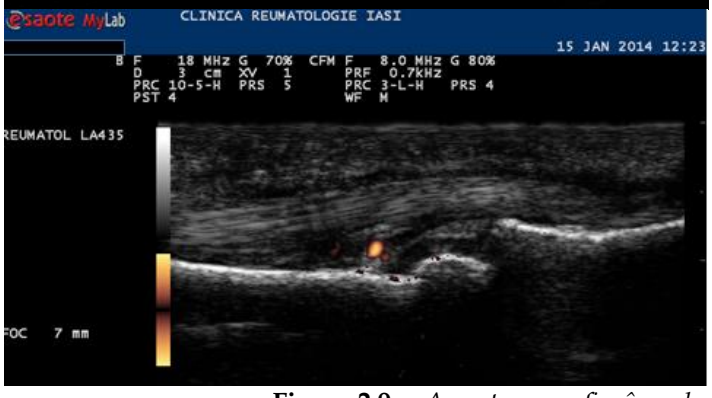
Evidențiază structurile articulare şi periarticulare ce pot fi afectate de procesul patologic inflamator: sinovita, tenosinovita, bursita, eroziunea osoasă, distrucția cartilajului, rupturi de tendoane (figura 2.9).

Ultrasonografia Doppler color evidențiază vascularizația şi are rol important în evaluarea răspunsului la tratament prin urmărirea în dinamică a sinovitelor, de asemenea fiind o metodă utilă în efectuarea diagnosticului diferențial (10).



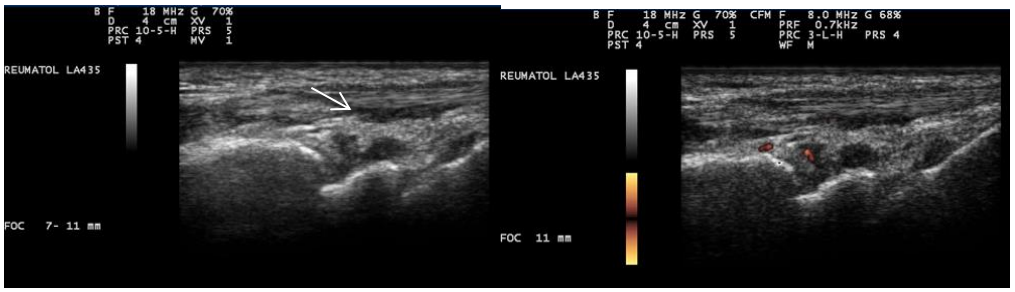
Secțiune longitudinală prin articulația radiocarpiană (RC) – hipertrofie sinovială atât la nivelul articulației RC cât și intercarpiene grad 3 cu vascularizație grad 3, mici eroziuni la nivelul radiusului și oaselor carpiene.

Secțiune longitudinală MCF II dreaptă – hipertrofie sinovială grad 4 cu colecție lichidiană în cantitate medie, fără semnal Doppler, subluxație MCF.



Secțiune longitudinală – fața palmară IFP V drept – hipertrofie sinovială cu semnal Doppler grad 2.

Figura 2.9.a. *Aspecte ecografice în cadrul PR*



Proliferare sinovială asociată cu revărsat intraarticular la nivelul articulației radiocarpiene (cu semnal Doppler prezent) și intercarpiene drepte la o pacientă cu poliartrită reumatoidă– secțiune longitudinală scală gri (A) și color (B). Se remarcă prezența colecției lichidiene în teaca tendonului extensor deget 3 (săgeată).

Figura 2.9.b. *Aspecte ecografice în cadrul PR*

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Reprezintă cea mai sensibilă metodă pentru detectarea precoce a eroziunilor osoase la nivelul pumnului, articulațiilor mici ale mâinilor şi picioarelor, precum şi a hipertrofiei sinoviale, distrucției cartilajului şi a leziunilor periarticulare. Este metoda de explorare indicată în evaluarea modificărilor la nivelul coloanei cervicale şi a articulației temporo-mandibulare.

Alături de ecografia musculo-scheletală este utilă pentru confirmarea rupturii chistului Baker.

Există un scor de monitorizare a progresiei PR prin RMN, OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials), RAMRIS (Rheumatoid Arthritis MRI Score System) ce evaluează calitativ și cantitativ leziunile inflamatorii și distructive ale articulațiilor mâinilor și pumnului: sinovită, eroziune și edem osos.

Deşi reprezintă una din cele mai sensibile metode de explorare imagistică, nu este utilizată pe scară largă, având dezavantajul unui cost ridicat (11).

2.5. Diagnostic pozitiv

Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR) a elaborat în 1987 un număr de şapte criterii utile pentru stabilirea diagnosticului de poliartrită reumatoidă, pe baza manifestărilor clinice şi a modificărilor de laborator şi radiologice.

Criteriile ACR de clasificare revizuite în 1987 ale PR:

1) **Redoare matinală** ce durează cel puțin 60 de minute, de cel puțin 6 săptămâni;
2) **Artrite la minim 3 arii articulare simultan**, de cel puțin 6 săptămâni, evidențiate de medic;

3) **Artrita articulațiilor de la nivelul mâinilor**: pumn, MCF sau IFP, de cel puțin 6 săptămâni;
4) **Artrite simetrice** cu durată de cel puțin 6 săptămâni;
5) **Prezența de noduli reumatoizi** evidențiați de medic;
6) **Factorul reumatoid** pozitiv;
7) **Modificări radiologice** la nivelul mâinilor ce trebuie să includă eroziuni marginale sau osteoporoza juxtaarticulară.

Diagnosticul pozitiv este stabilit de prezența a **4 din cele 7 criterii** (7).

Dintre criteriile ACR 1987, pozitivarea FR, modificările radiografice şi prezența nodulilor reumatoizi apar tardiv în evoluția bolii, întârziind astfel diagnosticul.

Cunoscând faptul că PR este o boală agresivă, cu impact funcțional important, s-a urmărit elaborarea unor criterii utile în depistarea artritei precoce şi astfel inițierea terapiei remisive încă din fazele incipiente. ACR şi EULAR au elaborat în 2010 noi criterii de clasificare a PR (tabel 2.1) (12).

Tabel 2.1. *Criteriile **ACR/EULAR 2010** de clasificare a Poliartritei Reumatoide*

IMPLICAREA ARTICULARĂ	**(0-5)**
1 articulație mare	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără o articulație mare)	2
4- 10 articulații mici (cu sau fără o articulație mare)	3
>10 articulații (cel puțin 1articulație mică)	5
SEROLOGIE	**(0-3)**
FR negativ ŞI Ac antiCCP negativi	0
FR în titru mic SAU Ac antiCCP în titru mic	2
FR în titru mare SAU Ac antiCCP în titru mare	3
REACTANȚI DE FAZĂ ACUTĂ	**(0-1)**
CRP în limite normale ŞI VSH în limite normale	0
CRP crescut SAU VSH crescut	1
DURATA SIMPTOMATOLOGIEI	**(0-1)**
<6 săptămâni	0
≥6 săptămâni	1

Diagnosticul pozitiv de PR este stabilit în prezența a cel puțin 6 din 10 puncte.

În PR au fost emise şi o serie de clasificări în funcție de afectarea: clinică, funcțională şi radiologică.

Clasificarea funcțională Steinbroker

Clasa I: posibilitatea efectuării tuturor activităților zilnice;

Clasa II: posibilitatea de a efectua activități zilnice, în prezența durerii şi a limitării funcționale;

Clasa III: posibilitatea efectuării doar a activităților de îngrijire personală;

Clasa IV: imobilizare, imposibilitatea efectuării tuturor activităților.

Clasificarea progresiei clinico-radiologice

Stadiul I (precoce): absența modificărilor de distrucție osoasă, poate fi prezentă osteoporoza.

Stadiul II (moderat): osteoporoză şi pot fi identificate modificări distructive subcondrale (geode), însoțite de atrofii ale musculaturii adiacente. Modificări ale țesuturilor moi pot fi prezente, precum noduli reumatoizi sau tenosinovite.

Stadiul III (sever): radiografic pot fi evidențiate modificări distructive osoase (eroziuni), asociate cu osteoporoza. Subluxațiile sunt obiectivate prin devierea ulnară, deformări articulare, însă nu sunt prezente modificări de anchiloză osoasă. Atrofiile musculare sunt extinse, sunt prezenți noduli reumatoizi sau tenosinovite.

Stadiul IV (terminal): asociază prezența fibrozei şi anchilozei osoase şi criteriile specifice stadiului III (4).

2.6. Diagnosticul diferențial al PR include următoarele afecțiuni:

1) *Alte boli ale țesutului conjunctiv* ce pot determina afectare poliarticulară: lupusul eritematos sistemic (absența caracterului distructiv al artritei, modificări imunologice specifice: Ac anti ADNdc, Ac antiSm), sclerodermia sistemică, dermato-polimiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv;
2) *Spondiloartropatii cu debut periferic:*
   - *Artropatia psoriazică* prezintă o formă poliarticulară asemănătoare afectării din PR, dar asocierea leziunilor tegumentare şi unghiale, aspectul radiologic stabilesc diagnosticul;
   - *Artrita reactivă* afectează articulațiile mari, mai ales la membrele inferioare, într-o manieră asimetrică, prezența trigger-ului infecțios în antecedentele recente sunt specifice pentru diagnostic;
3) *Infecții: bacteriene, virale* (Hepatita B şi C, infecția cu Parvovirusul B19), boala Lyme. Artrita infecțioasă prezintă de obicei afectare monoarticulară, febră şi frison, culturi pozitive din lichidul sinovial;
4) *Artropatia gutoasă*;
5) *Artroza mâinii* (mai ales la pacienții vârstnici) ;
6) *Alte afecțiuni:* sindromul reumatoid paraneoplazic; polimialgia reumatică (asociată cu durere şi redoare la nivelul centurilor şi redoare), sarcoidoza, amiloidoza, boala Still a adultului (7).

2.7. Tratament

Obiectivul principal în tratamentul PR este obținerea remisiunii sau a unei activități scăzute a bolii, urmărindu-se încetinirea progresiei radiologice, ameliorarea durerii şi menținerea funcției articulare (figura 2.10).

Abordarea actuală constă în inițierea unui tratament cât mai precoce, agresiv cu unul sau mai multe droguri modificatoare de boală (DMARDs) la care se asociază terapie simptomatică, terapie fizicală şi ocupațională, precum şi educația pacientului.

Terapia medicamentoasă

Există patru categorii de medicamente utilizate în PR:

- Antiinflamatorii non-steroidiene (AINS);
- Glucocorticoizi;
- Drogurile modificatoare de boală sintetice convenționale (DMARDs);
- DMARDs biologice.

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) reprezintă terapia simptomatică cu rol în ameliorarea durerii şi scăderea inflamației, dar fără a influența procesul patogenic al bolii.

AINS neselective blochează atât izoforma COX-1 (responsabilă de apariția efectelor adverse gastrice şi renale prin blocarea sintezei de prostaglandine cu rol protector) , cât şi COX-2 (ce sintetizează prostaglandinele din procesul inflamator). Exemple: ibuprofen (doza: 600-1200mg/zi), naproxen (doza: 500-1000mg/zi), indometacin (75-150mg/zi), diclofenac (100–150mg/zi).

AINS COX-2 selective pot evita apariția efectelor adverse gastrointestinale, însă sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut. Exemple: celecoxib (doza: 200-400mg/zi), etoricoxib (90mg/zi).

Principalele efecte adverse includ:

- Afectare gastrointestinală precum ulcerul peptic, astfel se recomandă asocierea inhibitorilor de pompă de protoni;
- Afectare renală;
- Afectare hepatică (creşterea transaminazelor).

Glucocorticoizii sunt utilizați pentru efectul antiinflamator rapid. Se preferă utilizarea în doze mici pentru o perioadă cât mai scurtă de timp, fiind asociați întotdeauna cu un DMARD.

Corticoterapia sistemică se poate folosi la inițierea tratamentului cu DMARDs până la instalarea efectului acestuia, denumită „terapia în punte", ulterior cu scăderea treptată a dozelor până la întrerupere. În formele de boală neresponsive la terapia remisivă se recomandă asocierea pe termen lung a unei doze mici de glucocorticoid oral (Prednison< 7,5mg/zi).

Modalitățile de administrare ale corticoterapiei sunt: oral, intravenos (puls-terapia în cazurile severe cu manifestări extra-articulare), intraarticular (în cadrul artritelor persistente la nivelul articulațiilor mari).

Multiplele efectele adverse ale corticoterapiei îi limitează utilizarea pe termen lung şi sunt reprezentate de:

- riscul crescut de infecții;
- osteoporoza, osteonecroza aseptică de cap femural;
- miopatia;
- sindrom cushingoid;
- modificări tegumentare (vergeturi, hirsutism);
- diabet zaharat, tulburări ale metabolismului lipidic, accelerarea aterosclerozei;
- retenție hidrosalină, hipertensiunea arterială;
- cataractă, glaucom;
- manifestări neurologice (psihoza) (13).

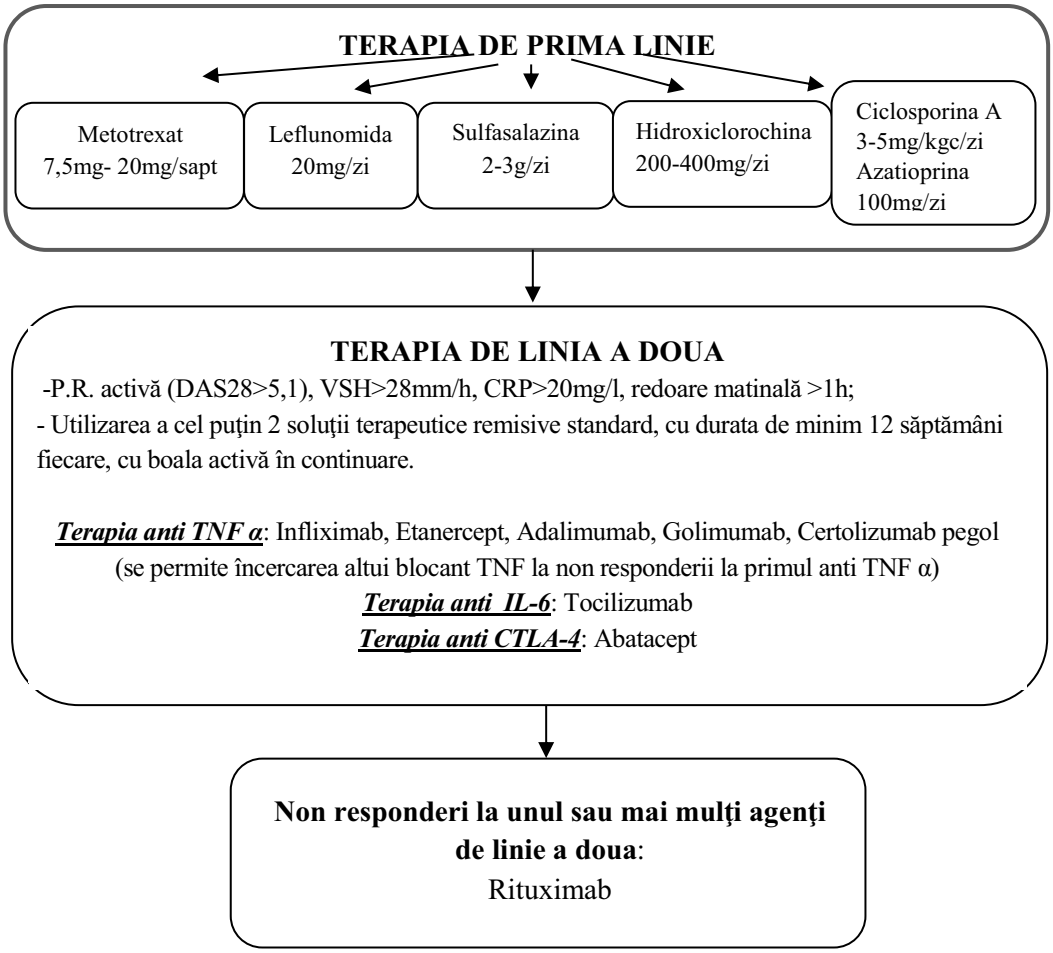

TERAPIA DE PRIMA LINIE
Metotrexat 7,5mg- 20mg/sapt
Leflunomida 20mg/zi
Sulfasalazina 2-3g/zi
Hidroxiclorochina 200-400mg/zi
Ciclosporina A 3-5mg/kgc/zi
Azatioprina 100mg/zi
TERAPIA DE LINIA A DOUA
-P.R. activă (DAS28>5,1), VSH>28mm/h, CRP>20mg/l, redoare matinală >1h;
- Utilizarea a cel puţin 2 soluţii terapeutice remisive standard, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, cu boala activă în continuare.
Terapia anti TNF α: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol
(se permite încercarea altui blocant TNF la non responderii la primul anti TNF α)
Terapia anti IL-6: Tocilizumab
Terapia anti CTLA-4: Abatacept
Non responderi la unul sau mai mulţi agenţi de linie a doua:
Rituximab

Figura 2.10. *Algoritmul de tratament al Poliartritei reumatoide*

Medicația patogenică - DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs)

Terapia remisivă trebuie instituită cât mai precoce având drept țintă scăderea activității bolii şi obținerea remisiunii încetinind distrucția articulară, astfel scade gradul de dizabilitate fizică și se îmbunătățeşte calitatea vieții.

Noua nomenclatură a DMARDs-urilor împarte această clasă de medicamente în (tabel 2.2):

1. **sintetice (sau chimice)- sDMARDs** - grupate astfel:
   - agenți DMARDs sintetici convenționali (**csDMARDs**) reprezentați de: Metotrexat, Leflunomida, Antimalaricele de sinteză, Sărurile de aur și Sulfasalazina;
   - agenți ce acționează asupra unei structuri țintă implicate în patogenia bolii (targeted synthetic DMARDs- **tsDMARDs**) precum: Tofacitinib.
2. b**iologice - bDMARDs**:
   - agenții biologici originali (**boDMARDs**) precum: infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, tocilizumab;
   - agenți biosimilari (**bsDMARDs**): CT-P13 (26).

Biosimilarele (bsDMARDs) reprezintă o clasă de agenți cu eficacitate și siguranță similară cu agenții biologici originali; la momentul actual existând doar un agent biosimilar Infliximabului, denumit CT-P13.

Tabel 2.2. *Clasificarea agenților DMARDs*

Droguri anti-reumatice modificatoare de boală (DMARDs)			
sDMARDs - sintetice		**bDMARDs – biologice**	
csDMARDs-convenționale	tsDMARDs-targetate	boDMARDs-biooriginale	bsDMARDs-biosimilare

DMARDs convenționale (csDMARDs)

Terapia remisivă sau de fond se recomandă atât în monoterapie, dar și ca terapie combinată. Deoarece medicația non-biologică intră în acțiune după cel puțin 4 săptămâni este necesară asocierea medicației simptomatice.

Metotrexatul (MTX) este considerat **„standardul de aur"** în tratamentul PR şi reprezintă prima opțiune terapeutică dintre DMARDs-urile remisive sintetice (tradiționale).

MTX este un analog structural al acidului folic inactivând dihidrofolat-reductaza, având ca efect inhibarea bazelor purinice. Efectul terapeutic al MTX se instalează după 4-6 săptămâni de tratament. Doza utilizată este de 7,5-25mg/săptămână în administrare unică (oral, intramuscular sau subcutanat), la care se asociază acidul folic 5mg/săptămână în afara zilei de MTX pentru contracararea efectelor adverse.

MTX este utilizat în monoterapie, iar în cazul răspunsului insuficient poate fi combinat cu un alt DMARD convențional, iar în prezența factorilor de prognostic negativ se asociază un DMARD biologic.

La pacienții cu răspuns insuficient la MTX şi/sau alt DMARDs convențional (asociați sau nu cu glucocorticoid), se recomandă inițierea terapiei cu un DMARD biologic (14).

Înainte de inițierea tratamentului se recomandă evaluarea: hemoleucogramei, probelor renale şi hepatice, Ag HBs, Ac anti VHC, radiografie toracică.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt cele *gastrointestinale* (anorexie, greață, vărsături, stomatită), *hepatice* (creşteri ale transaminazelor, fibroza hepatică), pulmonare (fibroza pulmonară), *hematologice* (anemie macrocitară, leucopenie, trombocitopenie), *efectul teratogen*, *limfoame, risc crescut de infecții*.

Leflunomida (LEF) este al doilea DMARD sintetic recomandat ca frecvență după MTX. Ca și mecanism de acțiune inhibă enzima dihidro-orotat dehidrogenaza (DHODH) și astfel determină inhibarea bazelor pirimidinice scăzând proliferarea limfocitelor. Se administrează în doză de 10-20mg/zi în funcție de activitatea bolii. Răspunsul terapeutic apare după 4-6 săptămâni de tratament, putând fi folosit în monoterapie sau combinat cu MTX, Sulfasalazina sau agenți biologici anti TNF α.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt: *diaree, greață, vărsături, creşterea transaminazelor, leucopenie, hipertensiune arterială, efect teratogen*.

Sulfasalazina (SSZ): mecanismul de acțiune al SSZ este antiinflamator, imunomodulator și bacteriostatic. SSZ poate fi recomandată în doze de 1000–3000mg/zi (administrarea se începe cu 500mg/zi cu creşterea progresivă a dozelor cu 500mg săptămânal), în monoterapie sau combinat cu alte DMARDs (MTX, hidroxiclorochina, leflunomida). SSZ este indicată în formele ușoare și moderate de boală ce prezintă contraindicații la MTX.

Se pot întâlni următoarele reacții adverse: digestive (greață, vărsături, dureri abdominale, diaree), cutanate (rash, prurit), hematologice (leucopenie cu neutropenie, anemie), hepatice (creșterea transaminazelor), rar au fost raportate cazuri de lupus medicamentos.

Antimalaricele de sinteză precum Hidroxiclorochina (HCQ) se recomandă în doză inițială de 400mg/zi timp de 2 luni, apoi doza de întreținere este de 200mg/zi. Este o medicație utilizată în formele de boală uşoară, fiind de obicei asociată cu alte DMARDs-uri, precum MTX, SSZ. Cele mai frecvente efecte adverse sunt oftalmologice (retinopatie pigmentară), digestive.

Alte DMARDs-uri folosite:

- Azatioprina doza 1-2mg/kgc/zi, în forme severe de boală, mai ales cu vasculită reumatoidă;
- Ciclosporina A doza 2,5mg/kgc/zi recomandată pacienților cu boală activă, fără răspuns la DMARDs-urile clasice;
- Ciclofosfamida rar utilizată, recomandată în tratamentul vasculitei reumatoide;

- Sărurile de aur au fost folosite în trecut, utilizarea lor fiind limitată de importantele efecte adverse (14, 15).

Monitorizarea terapiei cu DMARDs se face periodic (inițial lunar, apoi la intervale de 3 luni), urmărindu-se: hemoleucograma, funcția hepatică, renală, iar în cazul utilizării MTX se recomandă radiografie toracică la interval de 6 luni - 1 an. HCQ necesită evaluare oftalmologică la 6 luni.

DMARDs targetate (tsDMARDs)

Tofacitinib este un nou DMARD sintetic țintit/targetat anti JAK (janus kinaza) aprobat de FDA (Food and Drug Administration) ca opțiune terapeutică pentru pacienții cu PR ce nu prezintă răspuns la terapia biologică. Studiile clinice actuale arată o eficacitate crescută și o tolerabilitate ridicată, însă sunt recomandate studii ulterioare de farmacovigilență pe o perioadă mai lungă. Efectele adverse ce necesită monitorizare pe parcursul tratamentului sunt: manifestările hematologice, hepatotoxicitatea și dislipidemia (14, 25)

Terapia biologică (DMARDs biologici)

DMARDs-urile biologice reprezintă medicația de linia a doua în PR şi urmăresc inhibarea principalelor molecule implicate în procesul patogenic:

- citokinele: factorul de necroză tumorală α (TNFα), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6);
- limfocitul T şi B.

Agenții anti TNFα sunt acceptați ca medicație biologică de primă intenție, studiile au demonstrat rezultate superioare în asociere cu DMARDs-urile non-biologice (mai ales metotrexat) prin creşterea eficacității clinice şi radiologice. Agenții anti TNFα folosiți în PR sunt prezentați în tabelul 2.3.

Tabel 2.3. *Blocanți de TNFa*

Agent	Structura	Administrare	Doza	Interval de administrare
Infliximab (Remicade®)	Anticorp monoclonal chimeric	iv	3mg/kgc	În săptămâna 0, 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni
Etanercept (Enbrel®)	Receptor solubil TNF recombinat	s.c.	50mg	Săptămânal
Adalimumab (Humira®)	Anticorp monoclonal complet umanizat	s.c.	40mg	La 2 săptămâni
Golimumab (Simponi®)	Anticorp monoclonal umanizat	s.c.	50mg	O data pe lună
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Fragment Fab pegilat	s.c.	200mg 400mg	În săptămâna 0, 2, 4-400g, apoi 200mg la 2 săptămâni sau 400mg la 4 săptămâni

Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric (cuprinde atât structură murinică cât şi umană) recomandat în doză de 3mg/kgc la fiecare 8 săptămâni. Necesită monitorizare atentă în privința apariției infecțiilor (în special reactivarea tuberculozei), reacțiilor acute legate de administrarea intravenoasă, fenomene autoimune (lupus-like), cefalee (17).

Etanercept reprezintă o proteină de fuziune recombinantă a receptorului p75 TNFα care blochează doar TNF solubil, administrat subcutanat în doză de 50mg pe săptămână. Cele mai frecvente efecte adverse sunt infecțiile şi reacțiile la locul de administrare (18).

Adalimumab este un anticorp monoclonal complet umanizat, cu administrare subcutanată, 40mg la 2 săptămâni. Cele mai frecvente efecte adverse întâlnite: infecții de tract respirator, reacții la locul de administrare, cefalee şi rash (19).

Golimumab este un alt anticorp monoclonal umanizat cu administrare subcutanată în doză de 50mg/lună. Efectele adverse raportate sunt similare celorlalți agenți anti TNFα (20).

Certolizumab pegol reprezintă fragmentul Fab pegilat al unui anticorp monoclonal umanizat, recomandat în administrare subcutanată, inițial 400mg primele 3 administrări (în săptămânile 0, 2 şi 4), apoi doza de întreținere fiind de 200mg la 2 săptămâni sau 400mg lunar (21).

Deoarece administrarea inhibitorilor de TNFα este asociată cu determinarea de infecții severe mai ales reactivarea tuberculozei, hepatitei B sau C, înaintea inițierii tratamentului este necesar efectuarea screening-ului pentru:

- tuberculoză prin efectuarea testului IDR, Quantiferon TB Gold, radiografie toracică (IDR >5mm sau test pozitiv la Quantiferon impune chimioprofilaxia TB);
- hepatita virală prin dozarea Ag HBs şi Ac anti VHC.

Conform noilor ghiduri EULAR 2013 ca terapie biologică de primă intenție pe lângă inhibitorii de TNFα au fost introduşi agenții anti IL-6 (Tocilizumab) şi modulatori ai costimulării limfocitului T-CTLA4 (Abatacept) (14).

Tocilizumab (RoActemra®) este un anticorp monoclonal complet umanizat al receptorului pentru IL-6. Modul de administrare: intravenos la fiecare 4 săptămâni în doză de 8mg/kgc.

Abatacept (Orencia®) este o proteină de fuziune care constă din domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitului T citotoxic (CTLA-4) legat de porțiunea Fc modificată din imunoglobulina umană G1 (IgG1). Acționează ca inhibitor al costimulării limfocitului T; forma de administrare este intravenoasă lunar, în doză de 500 până la 1000mg, în funcție de greutatea corporală (24).

Alt agent biologic recomandat în condițiile lipsei de răspuns este **Rituximab (Mabthera®),** anticorp monoclonal chimeric (murinic-uman)

împotriva proteinei CD20 de pe suprafața celulelor B. Se recomandă doza de 1000mg în perfuzie intravenoasa în săptămâna 0 şi săptămâna 2, cura se repetă la 6 luni (4, 13, 14).

Criteriile de includere în terapia cu agenți anti TNFα şi IL-6 sunt:

1. Diagnostic cert de PR (ACR 1987);
2. Boală înalt activă (DAS28>5,1) definită astfel:
   - ≥5NAD şi NAT + 2 din următoarele:
     - redoare matinală ≥60minute;
     - VSH>28mm/h;
     - CRP>20mg/l.
3. Pacienți fără răspuns la cel puțin două DMARDs (≥12 săptămâni).

Criteriile de excludere ale terapiei cu inhibitori TNFα şi IL-6:

1. Infecții grave: TB, sepsis;
2. Insuficiența cardiacă cronică (clasa III/IV NYHA);
3. Antecedente de hipersensibilitate la unul din agenți;
4. Neoplazii;
5. Vaccinări cu germeni vii;
6. Boli demielinizante;
7. Sarcina, lactația;
8. Prezența fenomenelor lupus-like (4, 15).

Terapia de recuperare

Un rol important în tratamentul pacienților cu PR îl deține kinetoterapia ce intervine în menținerea integrității funcției articulare, prevenirea atrofiilor musculare şi a deformărilor, ameliorarea durerii, exercițiile fizice fiind adaptate stadiilor evolutive ale bolii. Metodele de tratament fizical (electroterapie, ultrasunete) trebuie evitate în perioadele de activitate ale bolii, utilizarea lor fiind indicată numai în perioadele de remisiune ale PR. Educația pacientului reprezintă de asemenea o componentă importantă a conduitei terapeutice (13, 15).

Tratamentul chirurgical

Ținând cont de faptul că PR reprezintă o afecțiune cu potențial dizabilitant crescut tratamentul chirurgical este indicat în cazul afectărilor articulare severe ce determină anchiloze, rupturi de tendoane. Astfel se pot efectua sinovectomii (mai ales în cazul afectării genunchilor), artrodeze, decompresii în sindromul de canal carpian, ruptura chistului Baker, intervenții în cazul interesării coloanei cervicale cu afectare neurologică. În etapele tardive când apar anchilozele (în special la nivelul şoldurilor, genunchilor) artroplastia reprezintă soluția optimă de tratament (4, 15).

2.8. Monitorizarea şi evaluarea bolii

Evaluarea activității bolii se face cu ajutorul ***scorului DAS28*** (Disease Activity Score) ce cuprinde manifestări clinice (examinarea a 28 de articulații: umeri, coate, pumni, MCF, IFP bilateral şi genunchii), explorări biologice

(VSH, CRP) şi aprecierea durerii folosind scala vizuală analogă - VAS (0–100mm) de către pacient şi medic (figura 2.11). Formula de calcul al scorului DAS28 include numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), valoarea VSH sau CRP şi evaluarea globală a activității bolii (valoarea VAS).

DAS28 poate indica o formă de boală cu activitate scăzută dacă are o valoare <3.2, moderată - valori între 3.2-5.1 sau formă înalt activă - DAS28 >5.1 (tabel 2.4).

Tabel 2.4. *Scorul de activitate al bolii - DAS28*

Scor	Activitate severă a bolii	Activitate moderată a bolii	Activitate scăzută a bolii	Remisiune
DAS28	**>5.1**	**3.2 ≤DAS28 ≤5.1**	**2.6≤DAS28 <3.2**	**<2.6**

Evaluarea răspunsului terapeutic şi a activității bolii se efectuează la interval de 12 săptămâni.

Criteriile de *răspuns EULAR* (tabel 2.5) se calculează pe baza scorului DAS28 apreciind eficiența terapiei de fond prin valoarea determinată de diferența dintre două scoruri DAS28 la două evaluări consecutive. O valoare de peste 1.2 indică răspunsul terapeutic favorabil (mai ales în prezența unei boli cu activitate scăzută DAS28<3.2), între 0.6-1.2 răspuns terapeutic moderat, iar răspunsul EULAR <0.6 indică lipsa de răspuns la tratamentul DMARD urmat. Criteriile de răspuns EULAR utilizând valoarea scorului DAS28 clasifică pacienții ca având răspuns bun, moderat sau non-responderi la terapia cu DMARD (16).

Tabel 2.5. *Criteriile de răspuns EULAR în funcție de DAS 28*

	Răspuns EULAR		
DAS 28	**<0.6**	**0,6 ≤ Răspuns EULAR ≤ 1.2**	**>1.2**
<3.2	Fără răspuns	Moderat	Bun
3.2<DAS28<5.1	Fără răspuns	Moderat	Moderat
>5.1	Fără răspuns	Fără răspuns	Moderat

Alți indici utilizați pentru evaluarea activității bolii alături de DAS28 la pacienții cu PR (tabel 2.6) sunt:

- ***CDAI*** (*Clinical Disease Activity Index*) reprezintă singurul indice compozit ce nu conține în formula de calcul reactanții de fază acută, astfel poate fi folosit cu uşurință. Cuprinde numărul de articulații dureroase, număr articulații tumefiate (din cele 28 articulații incluse în DAS28), evaluarea globală a activității bolii de către medic şi pacient (pe scala VAS 0-10 cm), suma acestor parametri reprezintă scorul de activitate al bolii.
- ***SDAI*** *(Simplified Disease Activity Index*) pe lângă parametrii incluşi în scorul CDAI se adaugă şi valoarea CRP (22, 23).

Tabel 2.6. *Activitatea PR în funcție de CDAI şi SDAI*

Scor	Activitate severă a bolii	Activitate moderată a bolii	Activitate scăzută a bolii	Remisiune
CDAI	CDAI >22	10 < CDAI≤22	2.8 <CDAI≤10	CDAI ≤2.8
SDAI	SDAI >26	11< SDAI ≤26	3.3< SDAI ≤11	SDAI ≤3.3

Remisiunea bolii este considerată la un DAS 28 <2.6 şi este definită prin:

- redoarea matinală sub 15 minute;
- absența fatigabilității;
- absența articulațiilor dureroase;
- absența articulațiilor tumefiate;
- VSH mai mic de 30mm/h la femei sau 20mm/h la bărbați (15).

Chestionarul HAQ *(Health Assessment Questionnaire)* este utilizat pentru a determina gradul de dizabilitate şi calitatea vieții pacientului cu PR. Chestionarul cuprinde 20 de întrebări (5, 15).

2.9. Evoluție şi pronostic

PR este o boală cu evoluție cronică, progresivă, care în absența unui management terapeutic optim prezintă impact funcțional marcat.

Există anumiți factori de *prognostic nefavorabil:*

- vârsta tânără la debut;
- număr mare de articulații tumefiate;
- persistența valorilor crescute ale VSH-ului sau CRP;
- prezența eroziunilor pe radiografie în primii 2 ani de evoluție a bolii;
- FR pozitiv în titru înalt;
- Anticorpi anti-CCP pozitivi;
- afectare extra-articulară (în special noduli reumatoizi);
- limitarea funcționalității (HAQ>1) (5, 15).

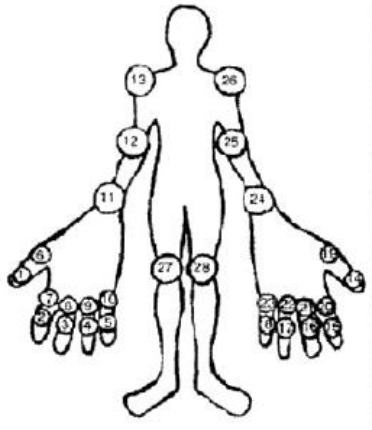
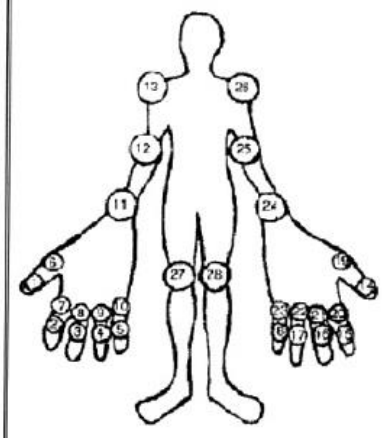
ARTICULAȚII DUREROASE	ARTICULAȚII TUMEFIATE
	
Număr total:	Număr total:

Figura 2.11. *DAS 28*

Bibliografie selectivă:

1. Harris E., Firestein G. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein G., Budd R., Harris E. Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 1991-1992.
2. Elliott J.R, O'Dell J. Rheumatoid Arthritis. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002,117-128.
3. Firestein G. S. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.In: Firestein G., Budd R., Harris E.Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 1901-1902.
4. Bălănescu A. Poliartrita reumatoidă. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 214-246.
5. Ciurea P., Roşu A. Poliartrita reumatoidă. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed. Medicală Universitară Craiova, 2007, 119-188.
6. Harris E., Firestein G. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein G., Budd R., Harris E. Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 1994-2011.
7. Harris E., Firestein G. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein G., Budd R., Harris E. Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 2011-2032.
8. Turesson C., Matteson E. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier 2010, 840-841.
9. Thelirian C., Bathon J. Rheumatoid Arthritis- clinical and laboratory manifestations. In: Klippel J.,Stone J., Crofford L.,White P., editors. Primer on the Rheumatic Disease. 13th Ed Springer, 2008, 118-119.
10. Fodor D. Aplicații ale ecografiei musculoscheletale în reumatologie. Editura Medicală, 2013, 38-53.
11. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, et al: Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints, Arthritis Res Ther, 2006, 8:R110.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis., 2010, 69:1580–1588.
13. Genovese M. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein G., Budd R., Harris E. Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 2049-2092.
14. Smolen J., Landewé R., Breedvel F. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis doi:10-2013, 1-18
15. Ionescu R. Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide. In: Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 2013, 69-104.

16. Fransen J., van Riel P.L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39):S93-S99.
17. Infliximab R.C.P., www.ema.europa.eu.
18. Etanercept R.C.P., www.ema.europa.eu
19. AdalimumabR.C.P., www.ema.europa.eu
20. Golimumab R.C.P., www.ema.europa.eu
21. Certolizumab pegol R.C.P., www.ema.europa.eu
22. Anderson J., Caplan L., et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. Arthritis Care &Research. Vol. 64, No 5, May 2012, 640-647.
23. Aletaha D., Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis.Clin Exp Rheumatol. 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108.
24. Abatacept R.C.P., www.ema.europa.eu.
25. He Y., Wong A., Chan E. et. al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2013,14, 298, www.medscape.com
26. Smolen J, van der Hejide D. et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2013,73, 3-5.

3 SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren este o boală sistemică autoimună caracterizată prin interesarea glandelor exocrine (exocrinopatie autoimună), afectând în special glandele lacrimale și salivare, la care se asociază și manifestări extra-glandulare, precum manifestarea articulară. Simptomele cel mai frecvent întâlnite sunt: uscăciunea mucoasei oculare (xeroftalmia) și orale (xerostomia) secundare scăderii secreției glandulare (1, 2, 3).

Sindromul Sjögren (SS) poate fi:

- **Primar**: diagnosticat în absența altor patologii autoimune;
- **Secundar:** asociat altor afecțiuni autoimune (PR, cel mai frecvent, LES, sclerodermia sistemică, polimiozita, dar și asociat cu tiroidita autoimună, vasculita, ciroza biliară primitivă, hepatite autoimune cronice active, crioglobulinemia mixtă) (1, 2, 4).

3.1. Epidemiologie

Prevalența bolii în Europa este de 0,60-3,3%, afectând mult mai frecvent sexul feminin în perioada perimenopauză (raport femei: bărbați 9:1), cu vârsta medie de diagnostic de 50 de ani (2, 3).

3.2. Etiopatogenie și anatomie patologică

Deși etiologia SS rămâne încă necunoscută, un rol în declanșarea sa îl dețin factorii genetici și de mediu.

Importanța **terenului genetic** este susținută de agregarea familială, în SS primar fiind specifică prezența haplotipului HLA-B8-DR3, iar în SS secundar prezența antigenului HLA tipic bolii autoimune asociate (exemplu: în cazul PR prezența HLA-DR4) (2, 5).

Factorii de mediu posibil implicați în patogenia bolii sunt infecțiile virale cu Epstein-Barr, Coxsackie, HIV, HTLV-1, virusul hepatitic C (VHC) (5).

În patogenia bolii predomină limfocitele T CD4+ (aproximativ 90% în SS primar) în comparație cu cele CD8+. Într-un procent scăzut sunt prezente și limfocite B hiperactive (cu rol în producția de autoanticorpi), monocite, macrofage și limfocite NK (4,5,6). Activarea limfocitelor T și B are loc sub acțiunea citokinelor (ex. TNF, BAFF, IFN-γ). Dintre citokinele implicate în patogenia bolilor autoimune și, în special a SS primar, interferonul și BAFF dețin rolul important, ambele reprezentând ținte terapeutice (1, 4).

Aspectul caracteristic anatomo-patologic evidențiat în urma biopsiei de glandă salivară (cel mai frecvent afectată, alături de glandele lacrimale) este ***infiltratul inflamator limfocitar focal,*** de asemenea întâlnit și la nivelul celorlalte țesuturi implicate. Dispoziția inițială a acestuia este periductală, treptat invadând acinii glandulari cu distrugerea acestora și apariția fibrozei, dar cu păstrarea septurilor ductale interlobulare (element de diferențiere a SS de limfom) (3, 6, 7).

Majoritatea pacienților prezintă hipergamaglobulinemie și autoanticorpi:

- Nespecifici: factor reumatoid, anticorpi antinucleari;
- Specifici: anticorpi anti Ro/SS-A (prezenți la 50-90% din cazurile de SS primar) și anticorpi anti La/SS-B (întâlniți la 30-60% din pacienți) (8). De asemenea au fost detectați și autoanticorpi anti-organ specifici: anti-celulă glandulară tiroidiană, anti-mitocondriali și anti mucoasă gastrică, anti-celulă ductală salivară, anti receptor muscarinic M3 (1).

3.3. Tablou clinic

La pacienții cu SS primar debutul este insidios, cu manifestări nespecifice, diagnosticul putând fi stabilit și după 9 ani de evoluție. Tabloul clinic al SS constă în afectare glandulară exocrină și afectare extraglandulară complexă.

a. Manifestările glandulare

Afectarea oculară constă în scăderea secreției lacrimale (*xeroftalmie*), manifestată prin uscăciunea mucoasei, prurit, senzația de corp străin intraocular, fotofobie, scăderea acuității vizuale ce determină în timp *keratoconjunctivita sicca*.

Examenul clinic poate obiectiva: eritem conjunctival, dilatarea vaselor conjunctivei, tumefacția glandelor lacrimale. Keratoconjunctivita sicca se poate complica cu episoade de infecție bacteriană, agentul etiologic cel mai frecvent este reprezentat de *Staphylococcus aureus* (1, 3, 5).

Afectarea glandelor salivare se caracterizează prin scăderea secreției de salivă (*xerostomie*). Clinic se manifestă prin: senzație de gură uscată, dificultăți de masticație și înghițire a alimentelor solide, dificultăți în vorbire, senzație de arsură linguală, alterarea gustului, necesitatea de a consuma frecvent lichide, risc crescut de dezvoltare a cariilor dentare și candidoză orală, insomnii (secundar xerostomiei). La nivelul mucoasei orale se obiectivează următoarele modificări: uscăciunea mucoasei, aspect depapilat (prin atrofia papilelor filiforme) și eritematos al limbii, candidoză eritematoasă, cheilită angulară, prezența cariilor (cu localizare specifică la baza dintelui), tumefacția glandelor parotide uni sau bilaterală, de consistență dură și nedureroase la palpare. Mărirea asimetrică de volum a glandelor parotide, însoțită de prezența unor noduli fermi cresc riscul de limfom (3, 4, 5).

Afectarea altor glande exocrine:

- Uscăciunea mucoasei căilor respiratorii superioare (xerorinie, xerotrahee) determină apariția tusei uscate, disfonie, episoade de traheobronșită.
- Uscăciunea mucoasei vaginale determină dispareunie.
- Uscăciunea tegumentară (xeroza) este asociată cu prurit și hiperkeratoză.

De asemenea trebuie menționat faptul că în cadrul sindromului Sjögren poate fi afectată orice altă glandă cu secreție exocrină.

b. Manifestări extraglandulare

Pacienții cu sindrom Sjögren primar pot prezenta frecvent manifestări extra-glandulare, în special la cei cu Ac anti Ro/SS-A și anti La/SS-B prezenți, hipergamaglobulinemie, crioglobulinemie și hipocomplementemie (4).

Fatigabilitatea reprezintă principalul **simptom constituțional**, ce poate fi întâlnit în cadrul: tulburărilor de somn (secundare xerostomiei), depresie, limfom, hipotiroidism concomitent. Alte simptome generale includ febra și alterarea stării generale (3, 8).

Afectarea musculo-scheletală

Manifestările articulare se întâlnesc frecvent la pacienții cu SS, în 70% din cazuri predomină artralgiile, dar și artrite simetrice non-erozive la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor. La jumătate dintre pacienții cu SS primitiv artralgiile sau artritele pot preceda afectarea sicca.

Afectarea musculară poate fi reprezentată prin mialgii sau prin apariția miozitei în 2% din cazuri (2, 8).

Afectarea cutanată

Pe lângă prezența xerozei (uscăciunea tegumentară) care reprezintă cea mai frecventă **manifestare cutanată** la pacienții cu SS primar se mai pot observa:

- eritemul anular: plăci eritematoase cu marginile reliefate și centrul palid dispuse la nivelul feței, toracelui posterior sau la nivelul membrelor superioare;
- leziuni similare celor din lupus (pernio-like) (1, 8).

Vasculita este prezentă la 5% din pacienții cu SS primar, implicând vasele mici și medii, expresia clinică cea mai frecventă fiind purpura palpabilă, urticaria recurentă, ulcere, localizate predominant la nivelul membrelor inferioare. Leziunile vasculitice însoțesc de obicei alte manifestări extra-glandulare precum: artrita, neuropatia periferică, sindromul Raynaud, dar și anemia, hipergamaglobulinemia, modificări imunologice (FR pozitiv, Ac anti Ro și anti La). În cadrul vasculitei se mai observă: livedo reticularis, mononevrita multiplex (1, 4).

Fenomenul Raynaud poate fi prezent la aproximativ 30% din pacienții cu SS primar, de cele mai multe ori precede apariția manifestărilor sicca cu câțiva ani, fiind caracterizat prin absența formării ulcerelor.

Manifestările pulmonare implică atât apariția xerotraheei și a manifestărilor bronșice în cadrul afectării glandelor exocrine (manifestate prin tuse seacă, iritativă și disfuncție respiratorie de tip obstructiv) și mai rar afectare de tip interstițial prin formarea de infiltrate interstițiale limfocitare ce pot fi evidențiate precoce la CT de înaltă rezoluție prin formarea leziunilor cu aspect în „geam mat" sau leziuni nodulare subpleurale. Revărsatul pleural este întâlnit în cazul SS secundar asociat altor boli reumatismale (8).

Manifestarea cardiacă este foarte rar observată în cadrul SS primar sub formă de miocardită sau pericardită (8).

Afectarea gastrointestinală și hepatică secundară scăderii secreției glandulare determină afectarea faringelui, a esofagului cu apariția disfagiei. Atrofia mucoasei gastrice induce scăderea secreției de pepsină și creșterea secreției de gastrină, ca urmare pacienții acuză dureri epigastrice, dispepsie (1,4).

Afectarea pancreasului este de obicei asimptomatică, biologic decelându-se valori serice crescute ale amilazei. La 10-20% din pacienții cu SS primar se poate evidenția afectarea hepatică manifestată prin creșteri ale transaminazelor în cadrul unei hepatite autoimune, hepatită virală C sau ciroza biliară primitivă (4).

Afectarea renală cuprinde leziuni tubulo-interstițiale ca rezultat al formării infiltratului limfocitar la nivelul țesutului interstițial renal. La 5% dintre pacienții cu SS primar se pot întâlni manifestări de tipul acidozei tubulare renale distale de tip I cu hipopotasemie și hipercloremie, complicată în evoluție prin apariția nefrocalcinozei și alterarea funcției renale.

Cu o frecvență redusă, tardiv în evoluția bolii, se constată leziuni caracteristice glomerulonefritei membranoase sau membranoproliferative asociate cu hipocomplementemie și crioglobulinemie (1, 4, 8).

Afectarea neurologică este de tipul polineuropatiei mixte și a mononevritei multiplex asociată vasculitei însoțită adesea și de crioglobulinemie. O manifestare neurologică caracteristică SS primar este neuropatia senzitivă. De asemenea au fost raportate și neuropatii ale nervilor cranieni (trigemen, nerv optic, vestibulocohlear). Interesarea sistemului nervos central este rară (2%) întâlnindu-se manifestări precum: sindrom de neuron motor, neuropatie optică, hemipareză, mielopatie transversă, disfuncții cognitive și demență (1, 3, 4).

Afectarea limfoproliferativă reprezintă o complicație particulară în cadrul sindromului Sjögren atât primar cât și secundar, prin faptul că la acești pacienți există risc crescut de apariție a limfoamelor cu celula B. Pacienții cu sindrom Sjögren au un risc de 44 de ori mai mare de dezvoltare a limfoamelor comparativ cu populația generală de aceeași vârstă și sex (1, 2, 6).

Limfomul malign non-Hodgkin are o prevalență de 4,3% la pacienții cu SS primar, cu o medie de apariție după aproximativ 7,5 ani de la diagnosticul sindromului Sjögren. Din punct de vedere histopatologic predomină limfomul cu celula B de zonă marginală, afecțiunea având dispoziție extraganglionară, cel mai frecvent interesează glandele salivare, dar și pulmonar, tractul gastrointestinal și tegumentul (4).

Există o serie de elemente clinice și paraclinice care cresc predispoziția apariției limfoamelor și anume: tumefacția parotidiană persistentă, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, leziunile vasculitice (purpură, ulcerații), leucopenia, hipogamaglobulinemia, FR pozitiv care devine negativ, fracția C4 a complementului este scăzută, crioglobulinemie, creșterea β2-microglobulinei (2, 4, 8).

3.4. Explorări paraclinice

Hematologic se pot evidenția următoarele aspecte: anemie normocromă, normocitară, leucopenie și trombocitopenie.

Sindromul inflamator

La pacienții cu SS se remarcă valori crescute ale VSH (în 80-90% dintre cazurile de SS primar) și normale ale CRP.

Sindromul imunologic

Hipergamaglobulinemia este frecvent întâlnită în SS primar (80% din cazuri). Majoritatea pacienților prezintă FR pozitiv (80-95%) și anticorpi antinucleari (ANA) prezenți în 90% din cazuri. Dintre ANA au specificitate pentru SS anticorpii cu aspect pătat în imunofluorescența indirectă (incluși și în criteriile de diagnostic): Ac anti Ro/SS-A și anti La/SS-B, însă acești anticorpi pot fi detectați și în LES.

Astfel, Ac anti Ro/SS-A sunt prezenți la 50-90% din cazurile de SS primar, dar nu sunt specifici SS (se întâlnesc și la 30-50% din cazurile de LES). Ac anti La/SS-B sunt detectați doar la pacienții cu Ac anti Ro/SS-A și au specificitate crescută pentru SS primar (apar la 30-60% din pacienții cu SS și numai la 20-30% din cei cu LES) (8).

Alte anomalii imunologice întâlnite sunt prezența anticorpilor anti organ-specifici (anti celulă parietală gastrică, anti celulă musculară netedă, anti mitocondriali, anti tireoglobulină, anti receptor muscarinic M3), hipocomplementemia, crioglobulinemia de tip II (1, 4, 6, 8).

Modificări biochimice

În funcție de afectarea extraglandulară se pot remarca: valori crescute ale transaminazelor, fosfatazei alcaline în cazul interesării funcției hepatice, hipopotasemie, pH plasmatic scăzut, valori scăzute ale bicarbonatului seric în acidoza tubulară renală (4, 6).

Explorarea secreției glandulare

Există o serie de teste specifice, unele cu rol diagnostic pentru evaluarea funcției glandelor salivare și lacrimale (aprecierea sindromului sicca).

Evaluarea paraclinică a glandelor lacrimale

Testul Schirmer I măsoară cantitativ secreția lacrimală. Se efectuează prin aplicarea în sacul conjunctival inferior a unei benzi de hârtie de filtru, cu ajutorul căreia se măsoară secreția lacrimală. Banda de hârtie trebuie menținută 5 minute în sacul conjunctival, testul este pozitiv atunci când se constată umezirea hârtiei sub 5 mm la nivelul ambilor ochi, expresie a xeroftalmiei.

Testul Schirmer II se efectuează după stimularea reflexului nazolacrimal.

Testul Schirmer poate avea rezultate fals pozitive (de exemplu la fumători) sau fals negative în 15% din cazuri (1, 2, 4, 7).

Testul cu roz Bengal utilizat pentru evaluarea keratoconjunctivitei sicca după examinarea cu lampă cu fantă a gradului de fixare a colorantului la nivelul leziunilor epiteliului cornean și conjunctival (1).

Testul cu verde lisamină este preferat testului cu roz Bengal (datorită durerii provocate) și evaluează modificările de structură ale corneei sau conjunctivei în funcție de gradul de colorare a epiteliului lezat. Pe baza acestui test se calculează **scorul van Bijsterveld** astfel: fiecare arie a ochiului (nazală, centrală și temporală) este evaluată semicantitativ de la 0 la 3 în funcție de extensia captării colorantului verde. Scorul final se obține prin însumarea tuturor scorurilor (variază de la 0 la 9 pentru fiecare ochi). Acest scor reprezintă criteriu de diagnostic dacă are valoare ≥4 pentru ambii ochi (8).

Timpul de rupere al filmului lacrimal (break-up time) reprezintă un alt test de apreciere a xeroftalmiei. Acesta evaluează stabilitatea filmului lacrimal după colorare cu fluoresceină, calitatea filmului lacrimal depinde de cantitatea și calitatea secreției glandelor lacrimale. În mod normal filmul lacrimal nu se rupe mai devreme de 10 secunde. Menționăm că testul apreciază calitatea secreției lacrimale (stratul lipidic și de mucină) și nu este inclus în criteriile de clasificare ale SS nefiind specific (1, 8).

Evaluarea paraclinică a glandelor salivare

Sialometria *(evaluarea fluxului salivar)* constă în măsurarea într-un tub calibrat a cantității de salivă produsă în 5 - 15 minute. Sialometria poate fi:

- nestimulată: măsoară secreția bazală de salivă produsă de toate glandele salivare și are valori patologice atunci când cantitatea de salivă scade ≤1,5ml/15min și ≤ 0,1ml/min;
- stimulată: pacientul mestecă gumă sau bea suc de lămâie, valori patologice se înregistrează atunci când secreția salivară scade ≤3,5ml/5min.

Din criteriile de clasificare a SS face parte doar sialometria nestimulată (8)**.**

Sialografia reprezintă o explorare radiologică de evaluare a modificărilor structurii anatomice a ductelor glandelor salivare. Metoda este invazivă, dureroasă, cu risc crescut de complicații (infecții, obstrucții) și cu specificitate scăzută. Sialografia parotidiană evidențiază distorsiuni ale canalelor ductale cu retenția substanței de contrast la nivelul acinilor terminali (sialectazie) (1, 8).

Scintigrafia glandelor salivare utilizează Technetiu 99m și permite aprecierea captării acestuia la nivelul glandelor salivare, precum și timpul de secreție a acestuia în cavitatea orală pe o perioadă de 60 minute de la administrarea intravenoasă. Alterarea funcției glandelor salivare se asociază cu scăderea captării și eliminării de Tc 99m. Metoda, deși are sensibilitate crescută, specificitatea sa este redusă (4, 8).

Biopsia glandei salivare minore reprezintă *standardul de aur* în diagnosticul SS. Biopsia este obligatorie pentru diagnosticul SS primar la pacienții cu Ac anti SSA/SSB negativi. Pentru a certifica diagnosticul de SS, glandele salivare minore sunt ușor de abordat și de biopsiat (situate pe fața endobucală a buzei inferioare), pentru examenul histologic fiind necesară prelevarea a cel puțin patru lobuli glandulari. Se evaluează ***scorul focus***: ***un focus*** reprezentând o aglomerare de cel puțin 50 de limfocite. Scorul focus se calculează ca numărul de focusuri de pe o suprafață de 4mm² de țesut glandular. Biopsia este pozitivă când scorul focus ≥ 1. Biopsia are specificitate și sensibilitate crescută, reprezentând unul dintre criteriile de diagnostic obligatorii (1, 4, 8).

Alte metode de evaluare a glandelor salivare

Ultrasonografia de glandă salivară permite diferențierea între aspectul normal al glandei și cel patologic reprezentat de leziuni atrofice, inflamația țesutului glandular, obiectivarea adenopatiilor (8). Ultrasonografia reprezintă o metodă imagistică neinvazivă ce tinde să devină utilă în diagnosticul SS și în monitorizarea tratamentului (9).

Examenul RMN de glandă parotidă poate fi util pentru diferențierea hipertrofiei glandulare din limfom (8).

3.5. Diagnostic pozitiv

Pentru diagnosticarea sindromului Sjögren au fost elaborate în 2002 de către un grup internațional european și american criterii utile pentru susținerea diagnosticului de SS numite Criteriile Consensului European - American (EACG-The European-American Consensus Group) (tabel 3.1) (8).

Reguli de clasificare pentru SS primar și secundar în funcție de criteriile EACG:

- **SS primar** când sunt prezente **4 din cele 6 criterii** incluzând obligatoriu biopsia de glandă salivară minoră pozitivă **(criteriul 5)** ***sau*** prezența Ac anti-SSA/SSB **(criteriul 6)**.

De asemenea SS primar poate fi diagnosticat și în prezența a **oricare 3 din cele 4 criterii obiective (criteriile 3-6)** (8).

- **SS secundar** necesită prezența unei boli de țesut conjunctiv și un simptom sicca (criteriile 1 sau 2) **plus** oricare două din criteriile obiective (criteriile 3 ,4, 5) (4, 5).

Tabel 3.1. *Criteriile EACG (European-American Consensus Group criteria)*

1. Simptome oculare (cel puțin unul prezent)
- Senzație persistentă, zilnică, de ochi uscat cu durată de peste 3 luni - Senzație recurentă de nisip în ochi - Utilizarea lacrimilor artificiale mai mult de 3 ori pe zi
2. Simptome orale (cel puțin unul prezent)
- Senzație zilnică de gură uscată de cel puțin 3 luni - Senzație recurentă de tumefacție a glandelor salivare (în perioada de adult) - Nevoia de a bea lichide pentru a putea înghiți alimentele uscate
3. **Obiectivarea sindromului sicca ocular** (cel puțin unul prezent)
Testul Schirmer ≤5mm /5 minute Scorul van Bijsterveld ≥4 (testul cu lisamină)
4. **Obiectivarea sindromului sicca oral** (cel puțin unul prezent)
Scintigrafia glandelor salivare Sialografia parotidiană Flux salivar nestimulat ≤ 1,5 ml/15 min, ≤ 0,1 ml/min
5. Modificări histologice
Biopsie de glandă salivară minoră pozitivă (scor focus ≥ 1- se referă la o mulțime de 50 sau mai multe limfocite/lobul când sunt evaluați cel puțin patru lobuli)
6. Autoanticorpi prezenți
Ac anti Ro/SS-A și/sau anti La/SS-B
Criterii de excludere
- radioterapia la nivelul gâtului și capului *- limfom* *- sarcoidoză* *- boala grefă contra gazdă* *- infecția cu HIV sau cu virusul hepatitic C* *- medicația anticolinergică*

3.6. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al SS trebuie să includă cauze asociate cu sindrom sicca și afecțiuni ce pot determina xeroftalmie, xerostomie, tumefacție parotidiană.

Cauze ce pot determina sindrom sicca:

- Medicamente (beta-blocantele, atropină, antidepresive triciclice, neuroleptice, antispastice, antiparkinsoniene, codeină, antihistaminice, anticolinergice), fumatul, consumul de droguri;
- Vârsta înaintată;
- Radioterapia la nivelul gâtului și capului;
- Stări de deshidratare;
- Xerostomia de cauză psihogenă;
- Xeroftalmia întâlnită în: blefarite, conjunctivite, infecții virale, deficit de vitamina A, nevralgia de trigemen sau facial (4,6,7)

Afecțiuni asociate cu sindrom sicca și tumefacție a glandelor parotide:

- *Infecția cu virusul HIV* poate determina xeroftalmie, xerostomie (mai frecventă în HIV) și tumefacție a glandelor parotide similare manifestărilor din SS, precum și predispoziția crescută de apariție a neoplaziei (limfom). Aspectele sunt încadrate la pacienții infectați cu

HIV sub forma Sindromului de Limfocitoză Difuză Infiltrativă (Diffuse Infiltrative Lymfocytosis Syndrome-DILS) ce se deosebește de SS prin absența Ac anti Ro și anti La, prin faptul că în infiltratul limfocitar glandular în cadrul infecției HIV predomină limfocitele CD 8+ și nu cele CD 4+ ca în SS (2, 6).

- *Sarcoidoza* în cadrul căreia se poate observa afectarea parotidelor (tumefierea lor bilaterală) și xerostomia, dar histopatologic la biopsia de glandă salivară minoră se remarcă prezența granulomului necazeificant specific sarcoidozei;
- Tumefacția glandelor parotide se mai poate întâlni și în diabet, acromegalie, hipofuncția gonadală, afecțiuni hepatice cronice, alcoolism, hipertrigliceridemie, limfom (4).

Alte afecțiuni ce pot determina sindrom sicca:

- *Hepatita cronică cu virus C*: se observă prezența Ac anti HVC în ser, determinarea viremiei, asocierea crioglobulinemiei;
- *Amiloidoza* în cadrul căreia se poate întâlni xerostomia, la biopsie se remarcă prezența depozitelor de amiloid (4).

Diferențierea SS primar de alte boli de colagen:

- *Lupusul eritematos sistemic (LES)*: SS primar și LES au multiple manifestări comune, precum cele musculo-articulare, cutanate, hematologice (citopenie), imunologice (Ac anti SSA/SSB pozitivi). Însă pentru LES pledează prezența: poliserozitei, nefrita lupică, afectarea neuro-psihiatrică, prezența Ac anti ADNdc, anti Sm și antifosfolipidici.
- *Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMȚC)*: susține diagnosticul de BMȚC asocierea manifestărilor de organ specifice mai multor colagenoze (LES, sclerodermie, polimiozită) în prezența unor titruri crescute de Ac anti U1RNP.
- *Sclerodermia* sistemică: caracteristice sclerodermiei sunt modificările cutanate (tegumente îngroșate, sclerodactilie), afectarea pulmonară (fibroza pulmonară bibazală, hipertensiunea arterială pulmonară), prezența Ac antitopoizomeraza I (Scl-70), Ac anticentromer.
- *Polimiozita/Dermatomiozita*: caracteristică este predominanța manifestărilor musculare și prezența Ac anti-Jo1/anti-Mi.

Diferențierea dintre SS primar și cel secundar:

- SS secundar apare în asociere cu alte afecțiuni autoimune (3).

3.7. Tratament

Opțiunile terapeutice ale sindromului Sjögren includ:

- Măsuri non-farmacologice;
- Tratamentul farmacologic ce cuprinde: tratamentul simptomatic al manifestărilor sicca, medicația imunosupresoare (pentru afectarea extraglandulară), tratamentul complicațiilor și terapia manifestărilor sistemice nespecifice (fatigabilitatea, durerea).

Tratamentul non-farmacologic constă în educația pacienților cărora li se indică:

- evitarea expunerii la fum, vânt, aer condiționat, mediu uscat;
- evitarea expunerii la frig în cazul pacienților cu fenomen Raynaud;
- evitarea infecțiilor;
- utilizarea unui umidificator în locuință;
- interzicerea fumatului, evitarea medicației cu efect de reducere a secreției glandelor exocrine;
- purtarea unor ochelari speciali pentru a proteja ochii de evaporarea lacrimilor și evitarea purtării lentilelor de contact;
- aport frecvent de lichide, folosirea bomboanelor sau a gumei de mestecat (fără zahăr);
- igienă riguroasă orală, tratamentul prompt al cariilor dentare (5,6,7,8).

Tratamentul farmacologic

Tratamentul simptomatic al sindromului sicca constă în utilizarea agenților cu efect agonist muscarinic (pilocarpina, cevimeline) reprezentând singurele medicamente cu eficacitate dovedită asupra secreției salivare și mai puțin a celei lacrimale.

Pilocarpina (Salagen) agent agonist colinergic ce se administrează în doză de 10-30mg/zi. Ameliorează uscăciunea orală la 60% din pacienți, iar pe cea oculară la 40%. Efecte adverse raportate: transpirație excesivă (la jumătate dintre pacienți), palpitații, greață, diaree.

Cevimeline este un nou agent muscarinic**,** modul de administrare este de 30 mg de trei ori pe zi, medicamentul are selectivitate mai mare pentru receptorii M3 și toleranță mai bună decât pilocarpina, doar 11% din pacienți prezentând transpirații excesive (5, 8).

Alte măsuri farmacologice utilizate:

- În tratamentul keratoconjunctivitei sicca: substituenți de lacrimi cu durată scurtă sau lungă de acțiune, de preferat fără conservanți (acțiune iritantă) și Ciclosporina administrată topic (0,05%) pare a fi eficientă pentru sindromul sicca ocular, ameliorând și inflamația locală (rezultate obținute într-un studiu randomizat, placebo controlat).
- Pentru xerostomie substituenții de salivă sub formă de spray sau gel au rol adjuvant (4, 8).

Tratamentul manifestărilor sistemice extraglandulare

Corticosteroizii se administrează în doză de 0,5-1mg/kgc/zi, în funcție de gradul afectării organice.

Astfel sunt recomandate:

- doze mici în cazul afectării articulare non responsive la AINS, a nevralgiei izolate de trigemen, pentru remiterea tumefacției parotidiene dureroase (după excluderea unei infecții);
- doze mari (1mg/kgc/zi) sunt utilizate în cazul pneumoniei interstițiale limfocitare, a nefropatiei tubulo-interstițiale, vasculitei, mononevritei

multiplex (în asociere cu alte imunosupresoare: Azatioprină sau Ciclofosfamidă) (1, 8).

Medicația imunosupresoare este utilizată în cazul afectărilor organice și cuprinde:

Hidroxiclorochina este frecvent prescrisă pentru SS în doză de 200-400mg/zi (doză maximă: 6,5mg/kgc/zi). Studiile dovedesc eficacitatea HCQ în reducerea markerilor de inflamație și a nivelului seric al imunoglobulinelor. Se recomandă pacienților cu manifestări articulare, musculare. Hidroxiclorochina pare să aibă și posibil efect asupra secreției salivare prin inhibarea colinesterazei glandulare (dar sunt dovezi reduse în acest sens). Datorită efectelor adverse retiniene necesită control oftalmologic periodic (4, 5, 8).

Metotrexatul poate fi recomandat în cazul artritei refractare la hidroxiclorochină, doza fiind cea utilizată în PR (8).

Azatioprina și ***Ciclosporina*** nu prezintă eficacitate dovedită în studiile clinice, în SS pot fi administrate în asociere cu glucocorticoizi pentru manifestările vasculitice (8). De asemenea pentru afectarea extra-glandulară severă (vasculita, pneumopatia difuză interstițială, neuropatia periferică) se recomandă **Ciclofosfamidă** și corticoterapie sistemică în doză mare (1mg/kgc/zi), însă fără dovezi clar stabilite asupra evoluției ulterioare la pacienții cu SS (1).

Terapia biologică

Agenții anti TNFα: studiile efectuate cu Infliximab și Etanercept evidențiază lipsa eficacității acestora în SS primar.

Agenți împotriva limfocitelor B: Rituximab (Ac monoclonal anti-CD20), studiile au demonstrat rezultate promițătoare în tratamentul SS primar, evidențiind: creșterea secreției salivare, ameliorarea xeroftalmiei și xerostomiei, ameliorarea fatigabilității, eficacitate asupra complicațiilor sistemice (precum vasculita) și scăderea titrului FR. Rituximabul este cel mai utilizat și studiat agent biologic în SS cu manifestări sistemice (8, 9).

Alți agenți biologici studiați în SS: **Belimumab** (Ac monoclonali anti-BAFF- B cell activation factor) și Abatacept și-au dovedit eficiența în formele de boală cu debut precoce în studii necontrolate efectuate pe loturi mici de pacienți (9).

Tratamentul complicațiilor

Candidoza orală eritematoasă cronică: infecție fungică frecvent întâlnită la pacienții cu SS, recurentă, datorită scăderii secreției salivare. Afecțiunea necesită măsuri terapeutice prompte: nistatină cu administrare locală (badijonaj), tratament sistemic cu amfotericina B, iar în cazurile refractare se recomandă fluconazol 50 mg de două ori pe săptămână (4, 8).

Cariile dentare necesită igienă orală riguroasă, utilizarea de produse stomatologice cu conținut crescut de fluor, tratament stomatologic și controale periodice (5).

Tratamentul manifestărilor agresive limfoproliferative: În cazul dezvoltării limfomului este necesară colaborarea cu medicul hematolog. În alegerea opțiunii terapeutice se ține cont de tipul histologic și de gradul de extensie al limfomului. Studiile au evidențiat că la pacienții cu SS complicat cu limfom administrarea chimioterapiei combinate: Ciclofosfamidă, Doxorubicină, Vincristină și Prednison (CHOP), dar și a terapiei biologice cu Rituximab a oferit rezultate benefice. În ceea ce privește **Rituximabul** acesta este aprobat ca terapie biologică a limfoamelor cu celulă B, fiind eficient și în limfomul asociat SS (1, 8).

Tratamentul manifestărilor sistemice nonspecifice **(durerea, fatigabilitatea, disconfortul psihic)** se ameliorează după administrarea de analgezice, AINS, benzodiazepine (Clonazepam), antidepresive triciclice în doze mici (Amitriptilină 15-20mg/zi), anticonvulsivante (pregabalin) exerciții aerobe, psihoterapie de grup (8).

3.8. Evoluție și prognostic

Sindromul Sjögren este o afecțiune cronică cu evoluție progresivă. Rata mortalității nu este mai mare comparativ cu cea a populației generale. Pacienții care dezvoltă limfom au un prognostic rezervat.

Bibliografie selectivă:

1. Tzioufas A., Mitsias D., Moutsopoulos H. Sjögren syndrome. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology.5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1339-1350.
2. Bray V., Sjögren's Syndrome. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 178- 184.
3. Ramos-Casals M., Font J.Primary Sjögren Syndrome. In: Imboden J., Hellmann D., Stone J. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment 2nd Ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2007, 237-246.
4. Clair E. Sjögren's Syndrome.In : Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1169-1191.
5. Daniels T. Sjögren's Syndrome. In: Klippel J.,Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 389-397.
6. Opriș D. Sindrom Sjögren. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 270-280.
7. Roșu A. Sindrom Sjögren. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed. Medicală Universitară Craiova, 2007, 189-200.
8. Tzioufas A., Mavragani C., Mariette X. Sjögren's Syndrome and Lympho-Proliferation in Autoimmune Diseases. In: Bijlsma J. Editor. EULAR Textbook on Rheumatic Disease. 1st Ed. BMJ Publishing Group Ltd. London. 2012, 594-651.
9. Fox R., Fox C. Sjögren Syndrome: An A-to-Z Update, Medscape Rheumatology, december, 2013.

4 SPONDILOARTRITE

Spondiloartritele (SpA) reprezintă un grup de boli inflamatorii seronegative (factor reumatoid negativ) ce includ:

- spondilita anchilozantă;
- artrita reactivă;
- artrita psoriazică;
- artrita asociată bolilor inflamatorii intestinale (boala Chron şi colita ulcerativă);
- spondiloartrita nediferențiată;
- spondilita anchilozantă cu debut juvenil (1).

Cele mai importante **caracteristici** ale acestui grup sunt reprezentate de:

- *Durere lombară joasă cu caracter inflamator;*
- *Sacroiliita;*
- *Oligoartrite ale articulațiilor periferice* (afectând mai frecvent articulațiile mari ale membrelor inferioare);
- *Entezita* reprezintă manifestarea specifică;
- *Dactilita* reprezintă tumefacția în întregime a degetelor, ce au aspect de cârnăcior, ca urmare a inflamației părților moi periarticulare (având specificitate crescută pentru artrita psoriazică şi reactivă);
- *Afectare oculară inflamatorie (uveita anterioară)*;
- *Agregare familială semnificativă*;
- *Asocierea cu HLA* B27 (creşte riscul de dezvoltare al unei spondiloartrite) (2, 3).

Există mai multe criterii de clasificare dezvoltate de grupuri de studiu internaționale ce urmăresc stabilirea unui diagnostic corect şi precoce al spondiloartritelor. Acestea sunt:

1. Criteriile **Amor**1990**;**
2. Criteriile stabilite de către Grupul de Studiu European al Spondiloartritelor- **ESSG** (European Spondyloarthropathy Study Group) 1991;
3. Criteriile **ASAS** (Assesment in SpondyloArthritis International Society) 2009.

Criteriile Amor (tabel 4.1) pentru spondiloartrite includ manifestări clinice, modificări de laborator şi imagistice şi răspunsul la tratament. Un pacient este considerat ca având spondiloartrită dacă se obține un punctaj de peste 6, însă un scor de 5 indică probabilitatea unei spondiloartrite (2).

Tabel 4.1. *Criteriile Amor pentru spondiloartrite*

Simptome clinice actuale sau în antecedente:	
Durere lombară nocturnă şi/sau redoare matinală	**1**
Oligoartrită asimetrică	**2**
Durere fesieră Durere fesieră alternantă	**1** **2**
Aspect de deget în cârnat (dactilita)	**2**
Durere în călcâi sau altă entezopatie	**2**
Irita	**2**
Uretrita non-gonococică sau cervicita cu cel mult 1 lună anterior apariției artritei	**1**
Sindrom diareic acut cu cel mult 1 lună anterior apariției artritei	**1**
Istoric pozitiv de psoriazis şi/sau balanită şi/sau boală inflamatorie intestinală (rectocolita ulcero-hemoragică – RCUH sau boală Chron)	**2**
Modificări radiologice:	
Sacroiliita (bilaterală gradul ≥2 ; unilaterală gradul ≥3	**3**
Predispoziție genetică:	
Prezența HLA-B27 şi/sau istoric familial de spondilită anchilozantă, sindrom Reiter, uveită, psoriazis sau boli inflamatorii intestinale	**2**
Răspunsul la tratament:	
Răspuns bun la administrarea de AINS în mai puțin de 48 ore şi/sau reapariția durerii în mai puțin de 48 de ore de la oprirea administrării AINS	**2**

Criteriile ESSG sunt utile în diagnosticarea formelor de spondiloartropatii ce asociază afectare axială SAU afectarea articulațiilor periferice (figura 4.1) (1, 2).

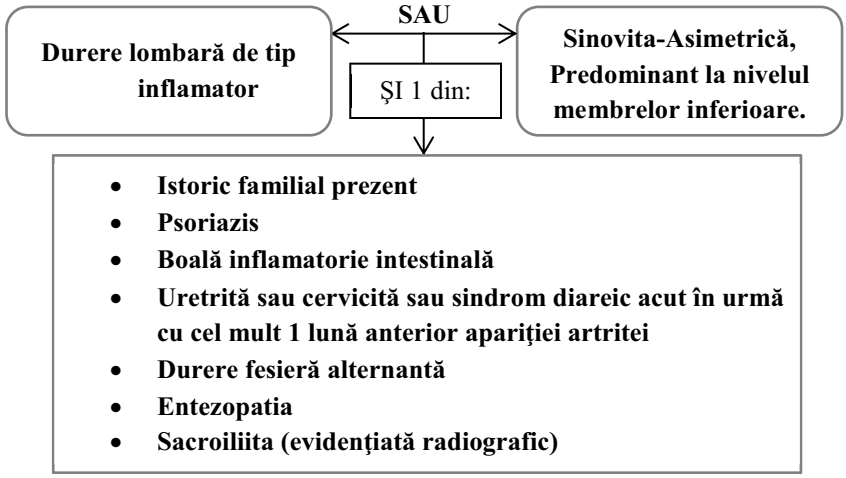

Durere lombară de tip inflamator
SAU
ŞI 1 din:
Sinovita-Asimetrică, Predominant la nivelul membrelor inferioare.
Istoric familial prezent
Psoriazis
Boală inflamatorie intestinală
Uretrită sau cervicită sau sindrom diareic acut în urmă cu cel mult 1 lună anterior apariţiei artritei
Durere fesieră alternantă
Entezopatia
Sacroiliita (evidenţiată radiografic)

Figura 4.1. *Criteriile ESSG (European Spondyloarthropathy Study Groups)*

Criteriile ASAS pentru spondiloartrita de tip axial (tabel 4.2) au fost elaborate pentru stabilirea unui diagnostic precoce şi se aplică în cazul pacienților cu vârsta< 45 ani ce prezintă durere lombară cu durată ≥ 3 luni.

Criteriile New York modificate impun prezența sacroiliitei radiologice pentru stabilirea diagnosticului de spondilită anchilozantă, însă acest criteriu poate întârzia diagnosticul cu până la 6-8 ani de la debutul simptomatologiei. RMN poate evidenția prezența procesului inflamator activ la nivelul articulațiilor sacroiliace la pacienții ce prezintă durere lombară joasă de tip inflamator, înaintea apariției modificărilor radiologice. Astfel a fost elaborat un nou algoritm de diagnostic ASAS (2, 4, 5).

Tabel 4.2. *Criteriile de clasificare ASAS pentru Spondiloartrita de tip Axial*

Sacroiliita dovedită imagistic plus ≥1 din manifestările specifice de SpA#*	***SAU***	***HLA B27pozitiv** plus≥2 din manifestările specifice de SpA#*
#*Manifestări specifice de SpA* • durere cu caracter inflamator • artrita • entezita (călcâi) • uveita • dactilita • psoriazis • Boala Crohn/colita • răspuns bun la administrarea de AINS • istoric familial de SpA • HLA-B27 • CRP crescut		*Sacroiliită dovedită imagistic • Leziune inflamatorie activă (acută) pe RMN înalt sugestivă pentru sacroiliită asociată cu SpA • Sacroiliita dovedită radiologic conform criteriilor New York modificate

Prezența sacroiliitei active pe RMN susține conceptul de „**spondiloartrită non-radiologică**" (figura 4.2), fiind demonstrat faptul că o mare parte din aceştia vor dezvolta în timp sacroiliită radiologică (2).

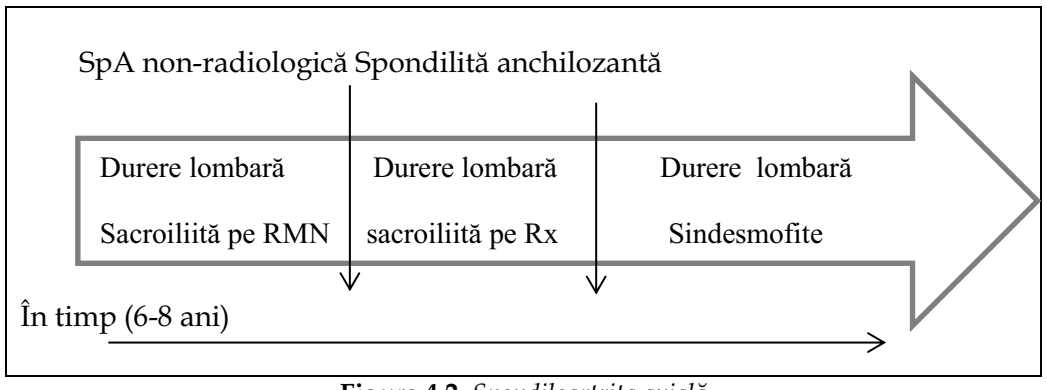


Figura 4.2. *Spondiloartrita axială*

Pentru pacienții ce prezintă afectare articulară periferică (artrită, entezită sau dactilită), cu vârsta <45 ani, în absența durerii lombare inflamatorii, grupul ASAS a elaborat criterii pentru Spondiloartrita periferică (tabel 4.3) (4).

Tabel 4.3. *Criteriile de clasificare ASAS pentru Spondiloartrita de tip Periferic*

Artrită sau entezită sau dactilită *plus*		
≥ 1 manifestările specifice SpA: • Uveită • Psoriazis • Boala Crohn / colita • Istoric de infecție • HLA-B27 • Sacroiliita dovedită imagistic	***SAU***	≥2 din următoarele modificări pentru SpA: • Artrita • Entezita • Dactilita • Durere cu caracter inflamator a coloanei (în trecut) • Istoric familial de SpA

Simptomele de la momentul prezentării sunt cele care decid diagnosticul pozitiv:

- dacă pacientul prezintă simptome axiale +/- periferice la momentul adresării, se aplică criteriile ASAS pentru SpA axială;
- dacă pacientul prezintă simptome periferice la momentul adresării, se aplică criteriile ASAS pentru SpA de tip periferic (chiar dacă pacientul a prezentat în trecut durere cu caracter inflamator la nivelul coloanei vertebrale) (6).

4.1. | SPONDILITA ANCHIILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă (SA) reprezintă o afecțiune sistemică cronică inflamatorie, ce afectează articulațiile sacroiliace şi scheletul axial (*ankylos*- articulații unite, *spondylos*- vertebră) şi poate să asocieze afectarea articulațiilor periferice şi manifestări extra-articulare caracteristice, pe un teren genetic specific (HLA B27) (1,7).

4.1.1. Epidemiologie: Prevalența SA în populația generală este în strânsă legătură cu prevalența HLA B27. În populația generală SA se dezvoltă la aproximativ 1-2% din persoanele cu HLA B27 pozitiv, însă există o variabilitate în funcție de distribuția geografică.

Vârful incidenței debutului este între 20 şi 30 de ani. Bărbații sunt mai frecvent afectați comparativ cu femeile (raportul B:F este 2-3:1) (7, 8).

4.1.2. Etiopatogenie

Etiologia şi patogenia bolii sunt încă incomplet elucidate. Un element important în etiologia SA îl deține componenta genetică alături de prezența unor factori de mediu specifici precum infecția cu *Klebsiella pneumoniae* (9).

HLA B-27 poate fi pozitiv la peste 90% din pacienții cu SA, în timp ce prevalența HLA B27 este de 6-9% în populația generală (2).

Studiile pe gemenii monozigoți au arătat o concordanță de 60% în apariția SA, iar la gemenii dizigoți de 20-25% în prezența HLA B27 pozitiv, ceea ce sugerează faptul că în etiologia SA sunt implicați şi alți factori genetici (7).

Istoricul familial de SpA sau SA determină un risc crescut în apariția bolii (prezența unei rude de gradul întâi cu SA creşte riscul cu 5-20%) (2).

Există o incidență crescută a inflamației gastrointestinale (simptomatică sau asimptomatică) la pacienții cu SA ceea ce sugerează posibilitatea implicării mucoasei intestinale ca factor trigger în dezvoltarea SA (1).

S-a demonstrat prezența unui „mimetism molecular" între Ag HLA B27 şi un epitop (secvența de 6 aminoacizi) ce aparține unui microorganism specific (*Klebsiella pnuemoniae*), determinând o autoreactivitate către structuri self ce conțin aceeaşi secvență de aminoacizi.

Un rol important în patogenia bolii îl are limfocitul T CD8+, ce reprezintă substratul leziunilor inflamatorii ale bolii. Caracteristică este prezența de limfocite T CD8+ artritogenice legate de Ag HLA B27, ce reprezintă un complex major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I (9, 12).

Celulele T activate şi macrofagele prezente la locul inflamației secretă citokine: TNFα, IL-10. TNF-α deține un rol important în patogenia bolii, fapt explicat şi prin răspunsul terapeutic la blocanții de TNFα (1, 8, 12).

4.1.3. Anatomie patologică

Entezita reprezintă inflamația la nivelul *entezei* (locul de inserție al tendoanelor, ligamentelor sau a capsulei articulare la nivelul suprafeței osoase). Este considerată a fi leziunea caracteristică, reprezentând etapa inițială a modificărilor structurale ulterioare, ce debutează la nivelul fibrocartilajului entezei.

Principalele sedii ale entezitelor sunt reprezentate de: articulațiile sacroiliace, fibrele externe ale inelului fibros al discului intervertebral, articulațiile sterno-condrale, simfiza pubiană, creasta iliacă, tuberozitatea ischiatică, fascia plantară, tendonul lui Achille.

La nivelul ***articulațiilor sacroiliace*** se descriu leziuni tipice în funcție de etapele evolutive ale procesului inflamator ce se evidențiază atât pe versantul iliac cât şi sacrat. Situsul inițial de apariție al modificărilor radiologice este reprezentat de versantul iliac datorită structurii sale (cartilaj mai subțire). Acestea sunt:

- apariția eroziunilor secundare infiltratului inflamator (pseudolărgirea spațiilor articulare evidențiate radiologic);
- prezența unui proces reparator ce determină osteoscleroză subcondrală (osteocondensarea radiologică);

- ulterior are loc metaplazia cartilajului, cu formarea de os şi anchiloza completă a articulațiilor (1).

La nivelul **coloanei vertebrale** locul de elecție al modificărilor este inserția inelului fibros al discului intervertebral pe marginea corpului vertebral. Prin osificarea inelului fibros secundară procesului inflamator apar leziunile specifice SA numite ***sindesmofite***, ce formează punți osoase peste spațiul discal (determinând aspectul radiologic de „coloană de bambus" în stadiile tardive) (8, 9).

Alte situsuri interesate de procesul patogenic în SA:

- articulațiile sincondrale (simfiza pubiană, articulația manubrio-sternală) caracterizate prin modificări asemănătoare celor de la nivelul coloanei vertebrale prin apariția entezitei;
- în cazul afectării articulațiilor mari (şold, genunchi) caracteristică este formarea unui panus (infiltrat inflamator ce conține predominant celule T CD8+), cu rol eroziv şi distructiv asupra cartilajului;
- frecvența crescută a entezitelor la nivelul tendonului achillian şi a fasciei plantare;
- extraarticular cel mai frecvent este interesat ochiul (uveita acută anterioară), valvele şi rădăcina aortei, lobul superior pulmonar, rinichiul (nefropatia cu Ig A) (1, 9).

4.1.4. Tablou clinic

Afectarea axială

Debutul este de cele mai multe ori insidios, în adolescență sau la adultul tânăr (debutul peste 45 de ani este neobişnuit). Se manifestă prin durere lombară joasă cu caracter inflamator ce reprezintă manifestarea clinică secundară sacroiliitei (1, 12).

Durerea lombară cu caracter inflamator, principala manifestare a SA, a fost definită pe baza următoarelor criterii (tabel 4.1.1):

Tabel 4.1.1. *Criteriile ce definesc lombalgia inflamatorie*

Criteriile Călin*-1977	Criteriile Berlin# -2006
1) Debut insidios; 2) Debut înainte de 40 ani ; 3) Durata de cel puțin 3 luni; 4) Redoare matinală ≥30 minute; 5) Ameliorarea cu exercițiul fizic. *identifică durerea cu caracter inflamator atunci când sunt îndeplinite 4 din cele 5 criterii (10).	1) Redoare matinală ≥30 minute; 2) Ameliorarea cu exercițiul, accentuarea la repaus; 3) Durerea trezeşte din somn bolnavul în a doua parte a nopții; 4) Durere fesieră cu iradiere în „basculă" (alternantă). #2din 4 criterii susțin caracterul inflamator al durerii (11).

Deşi debutul SA afectează în mod frecvent regiunea lombară joasă, în evoluție este implicată coloana vertebrală lombară în întregime, alături de coloana dorsală şi cervicală.

Sacroiliita determină durerea lombară joasă ce poate iradia în fesă şi coapsă până la genunchi, de obicei alternativ (sciatica „în basculă").

Există manevre specifice utilizate pentru a detecta durerea la nivelul articulațiilor sacroiliace:

- *Palparea directă* a articulațiilor sacroiliace;
- Pacientul în decubit lateral: se efectuează *compresiunea fiecărei creste iliace;*
- În decubit dorsal: se efectuează *presiunea spinelor iliace antero-superioare*;
- *Manevra Mennell*: pacientul aşezat în decubit lateral, cu membrul de sprijin pe planul patului în flexie, iar membrul inferior testat face hiperextensie şi abducție. Manevra este pozitivă la apariția durerii la nivelul articulației sacroiliace a membrului testat.
- *Semnul Gaenslen*: pacientul în decubit dorsal, cu membrul inferior testat poziționat pe marginea mesei de examinare. Pacientul este pus să imobilizeze coloana lombară prin susținerea cu membrele superioare a membrului inferior controlateral ce se află în flexie a genunchiului şi a coapsei pe abdomen. Testul este pozitiv dacă apare durere (sau este accentuată) la nivelul articulației sacroiliace a membrului inferior suspendat.
- *Presiunea pe sacrum*: pacientul în decubit ventral, durerea apare la presiunea pe sacrum (7, 8, 9).

Examenul clinic al coloanei lombare obiectivează rectitudine la acest nivel, contractura musculaturii paravertebrale bilateral şi limitarea progresivă a mobilității până la anchiloză.

Mobilitatea la nivelul coloanei vertebrale lombare poate fi evaluată prin efectuarea următoarelor manevre:

- *Anteflexia* se apreciază prin măsurarea indicelui deget-sol (cu creşterea progresivă a distanței) şi testul Schober (ce scade treptat pe parcursul bolii). Testul Schober se efectuează astfel: se identifică spinele iliace postero-superioare, iar la nivelul coloanei lombare se notează două puncte: unul la nivelul liniei bispinale (ce corespunde apofizei spinoase L5) şi un punct cu 10 cm mai sus; după efectuarea unei anteflexii maximale lombare (executată cu genunchii întinşi şi călcâiele apropiate), normal distanța trebuie sa crească cu ≥ 5cm.
- *Lateroflexia* poate fi măsurată astfel: pacientul cu regiunea fesieră şi umerii lipiți de perete se marchează pe coapsă poziția degetului mijlociu; se cere pacientului să efectueze lateroflexie maximală şi se marchează din nou poziția degetului, măsurându-se distanța dintre cele 2 puncte. Un pacient cu patologie inflamatorie a coloanei

vertebrale îşi pierde mobilitatea pentru lateroflexie în perioada precoce după debutul bolii (1, 12).

Afectarea coloanei dorsale determină apariția cifozei, iar prin interesarea articulațiilor costovertebrale pacientul prezintă toracodinii şi se remarcă limitarea expansiunii cutiei toracice cu apariția respirației de tip abdominal ce determină protruzia abdomenului.

Mobilitatea segmentului toracic este apreciată prin:

- *Indicele inspir-expir* pentru evaluarea *expansiunii toracice:* măsoară diferența circumferinței toracice între un inspir complet şi un expir forțat, la nivelul spațiului patru intercostal (valoarea normală este de 5 cm) (1, 12).

Coloana cervicală este afectată după câțiva ani de evoluție şi prezintă limitarea importantă a mobilității, cu fixarea în anteflexie a extremității cefalice.

Mobilitatea coloanei cervicale se evaluează prin:

- *Indicele menton-stern* ce apreciază anteflexia (normal 0cm).
- *Indicele occiput-perete* apreciază extensia. Se efectuează astfel: cu călcâiele şi regiunea fesieră în contact cu peretele, pacientul este rugat să efectueze extensia maximă a capului, încercând să atingă occiputul de perete. Distanța occiput-perete (normal 0cm) creşte o dată cu evoluția bolii.
- *Indicele tragus-acromion* cuantifică lateroflexia.
- *Indicele menton-acromion* evaluează mişcarea de rotație.

În stadiul tardiv (după cel puțin 10 ani de evoluție), prin afectarea întregului schelet axial apare poziția tipică de „schior" (figura 4.1.1, 4.1.2) prin anteflexia cervicală, cifoza dorsală, rectitudinea lombară şi fixarea în flexie a şoldurilor (1, 12).

Figura 4.1.1. *Spondilită anchilozantă: poziție de „schior"*

Figura 4.1.2. *Spondilită anchilozantă: poziție de „schior": proiecția anterioară a extremității cefalice, cifoză dorsală înaltă, rectitudinea coloanei lombare, aplatizarea toracelui, protruzia abdomenului*

În spondilita anchilozantă pot fi implicate **centurile scapulo-humerală şi pelvină** prin apariția de artrite la acest nivel, mai ales în formele cu debut juvenil. Şoldurile şi umerii sunt afectați la 35% dintre pacienți. Interesarea precoce a articulației coxo-femurale determină un grad ridicat de impotență funcțională, coxita fiind considerată un factor de prognostic negativ. Articulația temporomandibulară poate fi rar interesată (9, 12).

Artritele periferice apar îndeosebi la nivelul membrelor inferioare într-o manieră asimetrică, la nivelul genunchilor şi articulațiilor tibio-tarsiene, afectând mai frecvent pacienții cu debut juvenil şi femeile (figura 4.1.3).

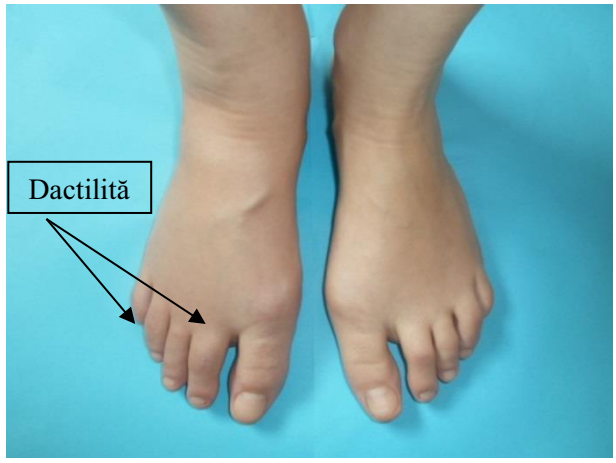


Figura 4.1.3. *Spondilită anchilozantă cu manifestări periferice: dactilită, artrită tibiotarsiană și tarso-metatarsiană picior drept.*

Entezitele reprezintă manifestarea specifică pentru grupul spondiloartritelor. Manifestările clinice secundare entezopatiilor sunt:

- Durere la palparea apofizelor spinoase, crestelor iliace, marelui trohanter, articulațiilor costocondrale şi manubriosternale;
- Durere în călcâi sau talalgie (secundară fasciitei plantare sau tendinitei Achilliene).

Manifestări extraarticulare

Manifestările sistemice prezente de obicei la debutul bolii, constau în: fatigabilitate, stări subfebrile, insomnie, scădere ponderală (12).

Afectarea oculară prezintă cea mai frecventă manifestare extraarticulară, 25-40% din pacienți pot prezenta cel puțin un episod de uveită anterioară acută unilaterală manifestată prin durere, fotofobie, vedere înceţoşată sau creşterea secreției lacrimale. Episoadele pot fi recurente, cu posibilitate de apariție a complicațiilor (glaucom, cataractă, cecitate) (12, 16).

Afectarea neurologică include apariția de fracturi la nivelul coloanei vertebrale, cel mai frecvent fiind interesat segmentul cervical, subluxația atlanto-axială, sindroame compresive prin osificarea ligamentului longitudinal posterior, sindromul de coadă de cal (12).

Manifestările cardiovasculare pot fi reprezentate de aortita ascendentă şi insuficiența aortică în cele mai multe cazuri, însă pot fi prezente şi tulburări de conducere (inclusiv bloc atrioventricular), pericardita şi disfuncția diastolică pot fi prezente (16).

Afectarea pulmonară constă în apariția disfuncției ventilatorii restrictive secundară limitării severe a expansiunii toracice şi fibroză pulmonară (cel mai frecvent localizată la nivelul lobilor superiori).

Afectarea renală include nefropatia cu Ig A sau amiloidoza secundară.

Osteopenia şi osteoporoza au o prevalență crescută la pacienții cu boală activă persistentă, crescând riscul de apariție a fracturilor şi a complicațiilor neurologice mai ales în cazul implicării coloanei vertebrale (16).

4.1.5. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Forme uşoare de *anemie normocromă, normocitară* pot fi întâlnite la unii pacienți.

Sindromul inflamator poate fi prezent la 75% din pacienți, dar valorile *VSH şi CRP* nu reflectă întotdeauna activitatea bolii.

Fosfataza alcalină poate prezenta valori uşor crescute la pacienții cu SA, însă valoarea acesteia nu reprezintă un marker de activitate.

HLA B-27 este pozitiv la peste 95% dintre pacienți, comparativ cu 6% din populația generală. Prezintă specificitate şi sensibilitate înaltă pentru diagnosticul de SA, fiind recomandat la pacienții cu durere lombară inflamatorie, în absența modificărilor de sacroiliită pe radiografia convențională (7).

b. Investigații imagistice

Radiografia convențională

Modificările radiologice în SA predomină la nivelul coloanei vertebrale prin afectarea următoarelor structuri: articulațiile sacroiliace, discul intervertebral, articulațiile interapofizare posterioare şi articulațiile costovertebrale.

Sacroiliita este tipic bilaterală şi simetrică, evidențiată inițial în 2/3 inferioare ale articulației prin apariția sinovitei. Versantul iliac al articulației prezintă precoce modificări radiologice (eroziuni, scleroză subcondrală) deoarece este acoperit de un cartilaj mai subțire. Pentru evidențierea modificărilor la nivelul articulațiilor sacroiliace se efectuează radiografia de bazin centrată pe articulațiile sacroiliace (12).

Conform criteriilor New York 1984, sacroiliita este definită în 5 grade astfel:

Gradul 0: absența modificărilor;

Gradul 1: eroziuni ale osului subcondral cu pierderea regularității marginilor osoase (*suspiciune de sacroiliită*);

Gradul 2: eroziuni osoase şi minimă scleroză pe ambii versanți articulari cu pseudolărgirea spațiului articular (*sacroiliită minimă*);

Gradul 3: osteocondensare (scleroză) pe ambii versanți articulari, îngustarea spațiului articular (*sacroiliită moderată*);

Gradul 4: fuziune osoasă, cu dispariția spațiului articular (*anchiloză)* (figura 4.1.4) (8, 9, 12).

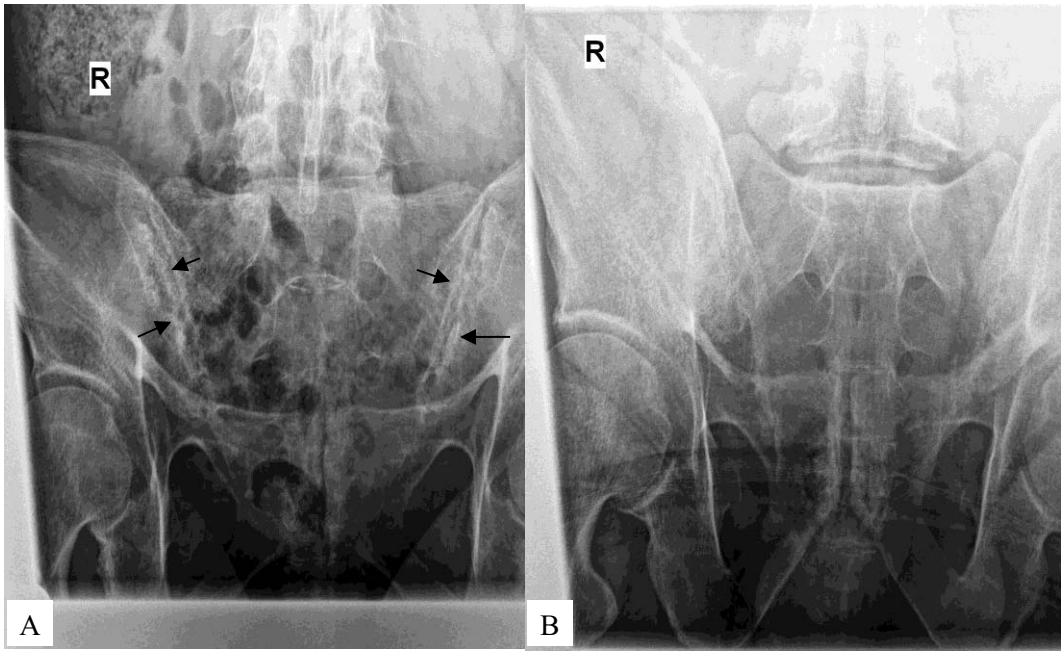


Figura 4.1.4. *Sacroiliită stadiul III bilateral: spații articulare mult pensate, eroziuni, condensări mai ales pe versantele iliace* ***(A)*** *şi stadiul IV: fuziune osoasă, anchiloză* ***(B)***

La nivelul coloanei vertebrale modificările tipice de SA se evidențiază în special la nivelul joncțiunii dorsolombare (T11-T12, L1-L2), astfel se efectuează radiografii de față şi profil la acest nivel.

Radiologic se evidențiază următoarele aspecte:

- Inițial apare aspectul denumit *„shiny corners"*, reacție secundară inflamației la locul de inserție al inelului fibros al discului intervertebral pe marginea corpului vertebral (7);
- La nivel lombar se evidențiază aspectul de *vertebră pătrată* determinat de erodarea marginii superioare, inferioare şi anterioare a corpului vertebral la locul inserției inelului fibros
- Formarea de punți osoase intervertebrale determină imaginea de *sindesmofit* modificarea radiologică caracteristică (sindesmofitele urmăresc conturul discului intervertebral). Sindesmofitul reprezintă osificarea fibrelor externe ale inelului fibros.
- Osificarea ligamentelor interspinoase și supraspinoase realizează o bandă longitudinală continuă mediană, pe radiografia de față, cunoscută sub denumirea de semnul „firului electric".
- Osificarea articulațiilor interapofizare posterioare și a ligamentelor galbene formează imaginea de „șine de tramvai".

În fazele avansate, în urma formării de sindesmofite la nivelul întregii coloane, se obține imaginea de „*coloană de bambus*" (figura 4.1.5), la care se adaugă osificarea ligamentelor interspinoase şi a articulațiilor interapofizare cu anchiloză (figura 4.1.6) (8, 9, 12).

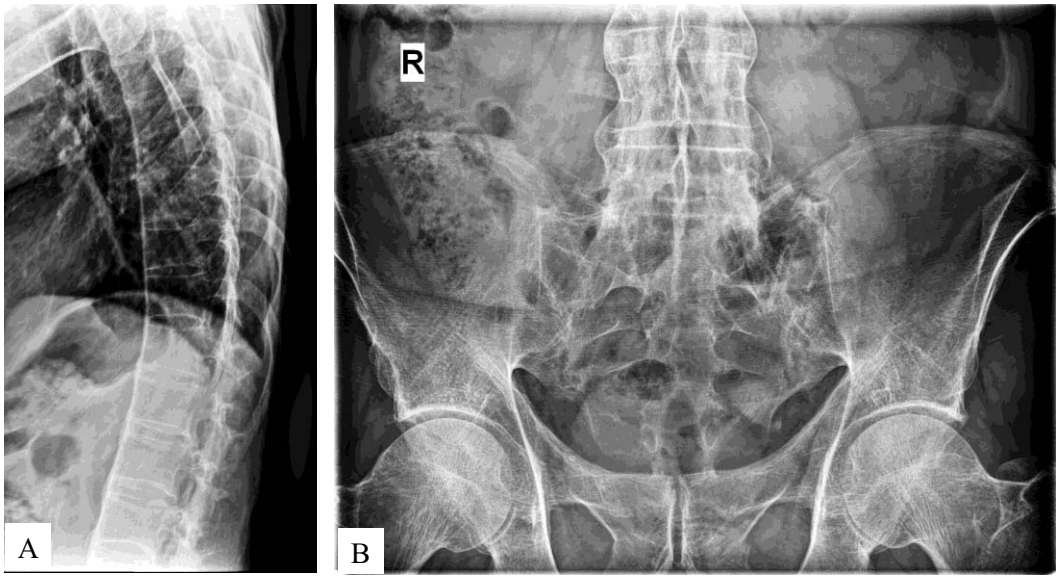


Figura 4.1.5. ***A****: radiografie joncțiune dorsolombară-profil (rectitudinea coloanei, sindesmofite);* ***B:*** *„coloană de bambus"; sacroiliită bilaterală stadiul IV*

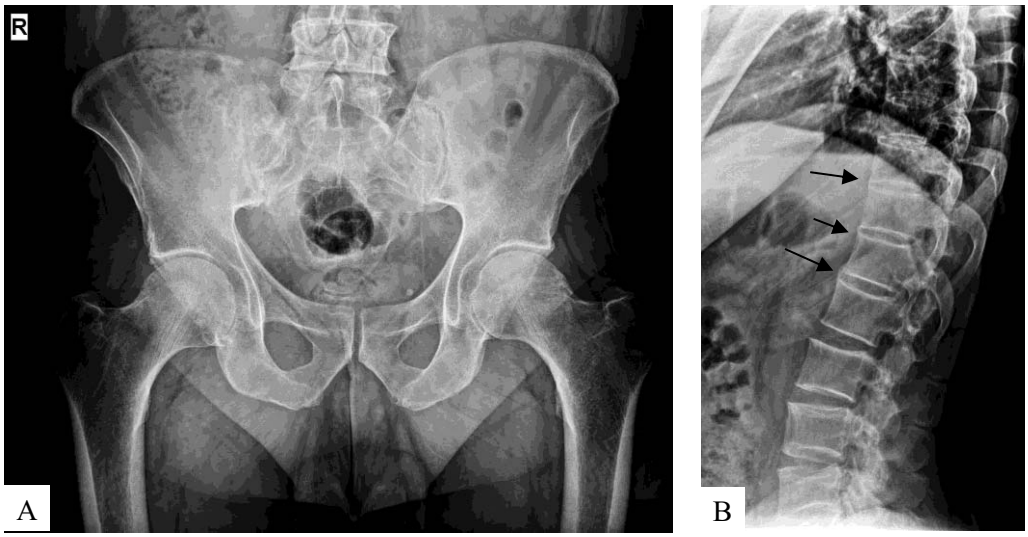


Figura 4.1.6. ***A:*** *sacroiliită stadiul III bilateral; coxită bilaterală (pensare uniformă a spațiilor articulare, fără eroziuni).* ***B:*** *radiografie joncțiune dorsolombară-profil (sindesmofite; fuziuni interapofizare lombare; osificări în ligamentul interspinos).*

Afectarea articulației coxo-femurale (coxita) poate duce la modificări radiologice de îngustare uniformă a spațiului articular, scleroză subcondrală, iar tardiv apar osteofite marginale şi anchiloză (12).

Entezopatiile prezente la nivelul marelui trohanter, calcaneu, creasta iliacă, tuberozitatea ischiatică pot duce la formarea unei reacții periostale sau eroziuni osoase. Radiologic apar sub forma unor spiculi osoşi (9, 17).

Radiografic mai pot fi observate modificări de *osteoporoză* generalizată, secundară imobilizării şi procesului inflamator.

Ecografia musculo-scheletală

Studiile au demonstrat că ultrasonografia este o metodă mai sensibilă pentru detectarea manifestărilor periferice specifice spondiloartritelor comparativ cu examenul clinic şi alte tehnici imagistice. Astfel, ecografic se pot evidenția: entezita, eroziuni osoase, sinovita, dactilita, tenosinovita şi bursita (13, 14).

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Examenul RMN are o contribuție importantă în detectarea precoce a leziunilor inflamatorii la nivelul articulațiilor sacroiliace, dar şi la nivelul coloanei vertebrale.

Identificarea modificărilor de inflamație activă la nivel sacroiliac este esențială pentru identificarea spondiloartritei axiale forma nonradiologică.

Principalele leziuni identificate pe RMN sunt prezentate în tabelul 4.1.2 (15).

Tabel 4.1.2. Leziuni la nivelul articulațiilor sacroiliace pe RMN

Leziunile ce sugerează inflamație acută:	Leziunile de inflamație cronică:
- Osteita (edemul măduvei osoase); - Capsulita; - Sinovita; - Entezita.	- Scleroza; - Eroziunea; - Depunerea de grăsime periarticular (indica ariile de inflamație anterioară); - Anchiloza/punți osoase.

Prezența *edemului medular osos (osteita)* dispusă subcondral sau periarticular este obligatorie pentru diagnosticul de sacroiliită activă pe RMN. Apariția altor leziuni de inflamație acută (capsulită, sinovită, entezită) nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de sacroiliită activă în absența osteitei.

Pentru evidențierea leziunilor inflamatorii active se preferă secvența STIR (short tauinversion recovery), modificările caracteristice de sacroiliită activă apărând sub formă de hipersemnal dispus periarticular. Leziunile sunt vizibile şi în secvența T1 după administrarea substanței de contrast (gadolinium) (15).

Specific definirii edemului medular (osteitei) pe RMN este obligatorie prezența a mai mult de o leziune pe aceeaşi secvență sau prezența unei singure leziuni în 2 secțiuni consecutive (6,15).

Studiile au arătat că la pacienții cu durere lombară inflamatorie precoce cu sacroiliită activă pe RMN şi HLA B27 pozitiv probabilitatea de a dezvolta în viitor SA este foarte înaltă, impunând o atitudine terapeutică precoce şi agresivă (18).

4.1.6. Diagnostic pozitiv

Pentru diagnosticul SA sunt utilizate criteriile modificate New York 1984, ce trebuie aplicate persoanelor cu vârsta de până la 50 de ani, ce se prezintă cu durere cronică de spate (tabel 4.1.3).

Tabel 4.1.3. *Diagnostic diferențial al durerii lombare joase*

	Durerea cu caracter inflamator	Durere cu caracter mecanic
Vârsta la debut	<40 ani	Orice vârstă
Tipul debutului	Insidios	Acut
Durata	>3 luni	< 4 săptămâni
Redoare matinală	>60 minute	<30 minute
Durere nocturnă	Frecventă	Absentă
Efectul exercițiului fizic	Ameliorare	Exacerbare
Mobilitatea lombară	Limitată în toate planurile	Limitarea anteflexiei
Expansiunea toracică	Frecvent scăzută	Normală
Deficit neurologic	Neobişnuit	Posibil

Criteriile New York (tabel 4.1.4) includ modificări clinice şi radiologice ce apar tardiv în evoluția bolii şi astfel nu sunt utile în stadiile precoce de boală (2).

Tabel 4.1.4. ***Criteriile New York modificate 1984****:*

Criteriile clinice*:*

- Durere lombară joasă însoțită de redoare matinală de peste 3 luni, ce se ameliorează cu exercițiul şi nu se ameliorează în repaus;
- Limitarea mobilității coloanei vertebrale lombare: în plan frontal şi sagital;
- Limitarea expansiunii toracice (după valorile normale corectate în funcție de sex şi vârstă).

Criteriile radiologice*:* este necesară prezența fie a sacroiliitei bilaterale grad ≥2 SAU unilaterală grad 3-4.

SA definită: ≥1 criteriu clinic PLUS criteriul radiologic.

SA probabilă: 3 criterii clinice SAU criteriul radiologic şi nici un criteriu clinic.

4.1.7. Diagnostic diferențial

Spondilita anchilozantă trebuie diferențiată de următoarele afecțiuni:

1. *Alte spondiloartrite precum:*
   - Artrita reactivă: istoric de infecție genito-urinară sau intestinală;
   - Artropatia psoriazică: prezența modificărilor tipice de psoriazis tegumentare şi unghiale. Sindesmofitele din artrita reactivă şi artropatia psoriazică sunt asimetrice, având originea şi inserția perimarginală (parasindesmofit).
2. *Poliartrita reumatoidă* pentru formele de SA cu debut periferic. PR afectează predominant articulațiile mici ale mâinilor, cu dispoziție simetrică, la majoritatea pacienților fiind prezenți FR şi anticorpii anti CCP, fără asociere cu HLA B27.
3. *Hiperostoza scheletală idiopatică difuză (Boala Forestier)* este mai frecventă la bărbații cu vârsta peste 50 ani, nu este asociată cu modificări la nivelul articulațiilor sacroiliace, HLA B-27 negativ.
4. *Alte afecțiuni ce implică articulațiile sacroiliace*: artroza, guta, hiperparatiroidismul, iliita condensantă (apare mai frecvent la femeile multipare), tumori primare, metastaze.
5. *Hernia de disc* caracterizată de durere mecanică, diagnosticul stabilindu-se prin examen RMN.
6. *Infecții ale coloanei vertebrale (spondilodiscite) şi ale articulațiilor sacroiliace:* bacteriene, fungice, micobacteriene (3, 7).

4.1.8. Tratament

Managementul terapeutic al SA include măsuri generale şi tratament medicamentos specific (figura 4.1.8).

Scopurile tratamentului sunt:

- reducerea inflamației şi a durerii;
- păstrarea mobilității şi a funcției articulare;
- prevenția apariției anchilozei la nivelul coloanei vertebrale (încetinirea progresiei leziunilor radiologice şi apariției anchilozei);
- minimizarea manifestărilor extra-articulare şi afectării periferice;
- prevenirea complicațiilor la nivelul coloanei vertebrale (3).

Tratamentul nonfarmacologic

Educația include principii generale precum:

- evitarea fumatului (ce contribuie la fibroza pulmonară);
- pacientul va dormi pe pat tare, fără pernă sub cap, în decubit ventral, pentru a evita pozițiile vicioase în flexie.

Kinetoterapia include un program de exerciții fizice ce trebuie efectuate zilnic în vederea prevenirii deformării coloanei vertebrale şi menținerea expansiunii toracice prin gimnastică respiratorie. Hidroterapia şi înotul sunt recomandate deoarece au rolul de a optimiza efectul kinetoterapiei (12, 21).

Terapia fizicală constă în şedințe de electroterapie (curenți interferențiali, galvanici, TENS, ultrasunete) ce au rol adjuvant, fiind indicate în perioadele de remisiune ale bolii (8).

Tratamentul medicamentos

Conține următoarele soluții terapeutice:

- AINS;
- Analgezice;
- DMARDs;
- Corticosteroizi;
- Agenți biologici anti TNFα.

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) neselective şi selective (inhibitori selectivi de COX-2), sunt recomandate ca **medicație de primă linie**. Studiile au demonstrat eficiență similară atât pentru AINS neselective cât şi selective, însă alegerea agentul terapeutic se face în funcție de comorbiditățile asociate (afectare cardiovasculară, gastrointestinală, hepatică sau renală).

După primele 48 de ore de tratament cu un AINS, simptomatologia se ameliorează (probă terapeutică), dar administrarea medicației trebuie continuată chiar în absența semnelor şi simptomelor de boală (19).

S-au efectuat studii ce au dovedit că administrarea zilnică pe termen lung de AINS COX-2 specifici (coxibi) încetinesc progresia radiologică după o perioada de minim 2 ani (19, 20).

Datorită mecanismului de acțiune, pe de o parte, şi a efectelor adverse, pe de altă parte, ale AINS, înaintea inițierii terapiei se vor evalua următoarele aspecte:

- vârsta peste 65 ani;
- antecedente de ulcer sau de hemoragie digestivă superioară;
- asocierea cu anticoagulante, corticosteroizi sau antiagregante plachetare;
- utilizarea prelungită în doze mari;
- consumul de alcool şi fumatul;
- prezența Helicobacter pylori;
- comorbiditățile cardiovasculare, renale, hepatice şi metabolice (diabet zaharat).

AINS neselective trebuie asociate cu inhibitori de pompă de protoni la pacienții cu patologie digestivă prezentă sau în antecedente (ulcer gastric) şi se recomandă administrarea de inhibitori selectivi de COX-2. Administrarea AINS este preferabilă seara pentru a reduce durerea nocturnă şi ameliorarea redorii matinale (21).

Analgezicele (acetaminofenul şi opioizii) pot fi considerați o opțiune în cazul pacienților fără răspuns la AINS sau la cei ce prezintă contraindicații sau nu tolerează AINS (21).

Corticoterapia *sistemică* este fără impact asupra evoluției bolii, însă administrarea *locală* de corticoid poate fi utilizată la nivelul entezitelor şi a artritelor periferice; injectarea de corticoid în articulațiile sacroiliace poate avea efecte benefice (21).

Droguri modificatoare de boală (DMARDs)

Nu există dovezi care să susțină eficacitatea DMARDs-urilor în formele axiale de boală.

Sulfasalazina (SSZ) este cel mai utilizat DMARD în SA, de obicei în doză de 2000-3000mg/zi (se începe cu doze de 500mg/zi cu creştere treptată până la doza prescrisă) şi se recomandă la pacienții cu afectare periferică.

Unele studii consideră Metotrexatul o opțiune terapeutică la pacienții cu forme periferice, fără răspuns la altă medicație (19).

Terapia biologică

Eficacitatea **agenților anti-TNFα** este susținută de multiplele trialuri clinice ce au demonstrat eficacitatea lor prin reducerea susținută a simptomelor SA şi menținerea funcționalității.

Blocanții de TNFα sunt singurii agenți biologici recomandați în tratamentul spondilitei anchilozante, având indicație atât pentru formele axiale cât şi periferice de boală (19).

Terapia biologică este recomandată la pacienții cu boală activă (BASDAI >6), persistentă în ciuda terapiei convenționale (AINS, SSZ).

În cazul ineficienței unui agent anti TNFα se recomandă schimbarea cu alt inhibitor de TNFα. Inhibitorii de TNFα utilizați în SA sunt:

- Infliximab;
- Adalimumab;
- Etanercept;
- Golimumab;
- Certolizumab pegol.

Infliximabul este un anticorp monoclonal chimeric (conține componentă murinică şi umană) este recomandat în doză de 5mg/kgc administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 6 până la 8 săptămâni după o încărcare în săptămâna 0, 2 şi 6 la inițiere. *În absența răspunsului terapeutic* se recomanda schimbarea pe un alt agent anti-TNF.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt: infecții de tract respirator (virale, bacteriene, reactivarea tuberculozei), lupus sau sindroame lupus-like, modificări hematologice, cefalee, reacții alergice (22).

Adalimumabul este anticorp monoclonal complet umanizat anti-TNFα, de tip Ig G1. Doza recomandată este de 40mg la fiecare 2 săptămâni, în administrare subcutanată. La unii pacienți pot să apară: infecții respiratorii, reacție la locul de administrare, cefalee şi reacții cutanate alergice (23).

Etanerceptul este o proteină de fuziune recombinantă a receptorului solubil p 75 TNF legat de domeniul Fc al Ig G1 umane. Este administrat subcutanat în doză de 50mg/săptămână. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: infecțiile şi reacțiile secundare la locul de administrare (24).

Golimumabul este anticorp monoclonal complet umanizat cu administrare subcutanată, doza recomandată este de 50mg, o singură administrare pe lună. Cele mai frecvente efecte adverse raportate sunt: infecții de tract respirator superior, tulburări hematologice, hipertensiunea arterială (25).

Certolizumab pegol este un nou agent anti-TNFα aprobat în tratamentul SA. Reprezintă fragmentul Fab pegilat al unui anticorp monoclonal umanizat, recomandat în administrare subcutanată, inițial 400mg primele 3 administrări (în săptămânile 0, 2 şi 4), apoi doza de întreținere fiind de 200mg la 2 săptămâni sau 400mg lunar (27).

Reacții adverse rare la administrarea de agenți anti-TNFα citate sunt: sindroamele demielinizante, riscul de neoplazii (limfoame, melanom).

Înaintea inițierii terapiei biologice, se recomandă efectuarea unui screening pentru:

- tuberculoză prin efectuarea testului IDR la PPD, Quantiferon TB Gold, radiografie toracică (IDR >5mm sau test pozitiv la Quantiferon impune chimioprofilaxia TB cu Izoniazidă sau Rifampicină timp de 9 luni, cu precizarea că terapia biologică poate fi inițiată după cel puțin o lună de tratament tuberculostatic);
- hepatita virală B şi C prin dozarea Ag HBs şi Ac anti VHC.

Criteriile de inițiere a terapiei biologice în SA definită conform criteriilor New York 1984:

A. Boala activă şi severă definită astfel:

- BASDAI ≥6 de cel puțin 4 săptămâni*;
- VSH >28 mm/h;
- CRP >20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (măsurată cantitativ).

B. Eşec la administrarea terapiei standard:

1. Cel puțin 2 AINS ce au fost administrate continuu timp de 3 luni fiecare, în doze maxime recomandate sau tolerate la pacienții cu forme axiale;
2. AINS şi sulfasalazină în formele periferice, în doze maxim tolerate (pentru sulfasalazină doza maximă 3g/zi) pentru o perioadă de minim 4 luni;
3. Corticoid local: cel puțin 1 administrare la nivelul entezitei active /artritei periferice fără ameliorare.

*Se acceptă un scor de activitate al bolii BASDAI≥4 în prezența afectării articulației coxofemurale (coxita) şi a manifestărilor extraarticulare (19).

Principalele criterii de excludere şi contraindicații ale terapiei cu agenți anti-TNFα:

1. Infecții severe:
   - tuberculoza activă;
   - sepsis;
   - infecții la locul unei proteze articulare în ultimele 12 luni;
   - artrita septică (≤12 luni);
   - infecții oportuniste.
2. Insuficiența cardiacă cronică severă (clasa III/IV NYHA);
3. Boli autoimune asociate: lupus eritematos sistemic;
4. Boli demielinizante, nevrita optică;
5. Neoplazie (exceptând neoplaziile ce nu au mai prezentat recurențe de ≥10 ani cu avizul oncologului);
6. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. Hepatita cronică cu VHB - prezintă risc de reactivare, folosirea cu prudență la cei cu VHC;
8. Sarcina sau alăptatul;
9. Copii cu vârsta <17 ani (cu excepția Etanerceptului) (19).

Evaluarea răspunsului terapeutic este efectuată la fiecare 12 săptămâni după inițierea tratamentului, fiind recomandată continuarea administrării dacă se obține:

- o scădere de cel puțin 50% a scorului BASDAI față de inițiere sau o scădere cu cel puțin 2 unități pe scala VAS a durerii;
- Scăderea cu >50% a valorilor VSH şi/sau CRP față de inițiere.

Tratamentul manifestărilor extra-articulare

Uveita anterioară acută poate fi tratată cu corticosteroizi locali asociați cu midriatice. Episoadele de uveită recurente pot fi prevenite prin efectuarea unui tratament corect al SA (SSZ şi terapie cu agenți anti-TNFα).

Afectarea cardiovasculară precum insuficiența aortică poate fi tratată prin protezare mecanică sau biologică; blocul atrioventricular total va fi tratat prin implantarea de pacemaker în serviciile de specialitate.

Afectarea pulmonară este reprezentată de fibroza pulmonară a lobilor superiori şi disfuncție respiratorie de tip restrictiv, ce pot determina ca şi complicații infecții cu *Aspergillus* şi insuficiență respiratorie cronică.

Afectarea renală are la bază nefropatia cu Ig A sau consumul cronic de AINS. O complicație importantă este reprezentată de amiloidoza secundară.

Prezența acestor manifestări necesită tratament interdisciplinar (19, 21).

Tratamentul chirurgical

Reprezintă soluția optimă pentru coloana vertebrală în următoarele situații:

- Cifoza toracală ce determină dizabilități importante;
- Pseudo-artroza dureroasă la nivelul coloanei vertebrale;
- Fracturi vertebrale care determină instabilitate funcțională;
- Complicațiile neurologice.

Protezarea şoldului reprezintă o altă soluție chirurgicală la pacienții cu SA ce prezintă coxită în stadii avansate (19).

4.1.9. Monitorizarea şi evaluarea bolii

Monitorizarea activității şi răspunsului terapeutic la pacienții cu SA se realizează cu ajutorul următoarelor scoruri: BASDAI, BASFI, ASDAS.

Scorul BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) cuantifică activitatea bolii; este un chestionar standard (cuprinde 6 întrebări) care evaluează 5 itemi şi însumează rezultatele apreciate utilizând o scală analogă vizuală (0-10) (figura 4.1.8). Cu ajutorul acestui scor se evaluează următoarele elemente pe parcursul ultimei săptămâni:

1. Fatigabilitatea;
2. Durerea la nivelul coloanei vertebrale şi şoldului;
3. Durerea şi tumefacția altor articulații în afara coloanei vertebrale;
4. Nivelul de disconfort la atingerea zonelor dureroase;
5. Redoarea matinală – evaluarea intensității.
6. Redoarea matinală – evaluarea duratei.

Valoarea BASDAI se obține utilizând următoarea formulă:

$$\text{BASDAI} = \frac{1 + 2 + 3 + 4 + (5 + 6/2)}{5}$$

Scorul BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) apreciază statusul funcțional pe baza unui chestionar cu 10 întrebări, utilizând scala vizuală analogă de la 0 la 10 (figura 4.1.10).

Pentru evaluarea severității bolii mai pot fi utilizați următorii indecşi:

- BASMI *(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)* apreciază mobilitatea segmentelor vertebrale;
- BASRI *(Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index)* evaluează severitatea bolii pe baza modificărilor radiologice (8, 21).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (figura 4.9) reprezintă un scor utilizat în evaluarea activității SA, care include atât elemente clinice cât şi de laborator (reactanții de fază acută) (26).

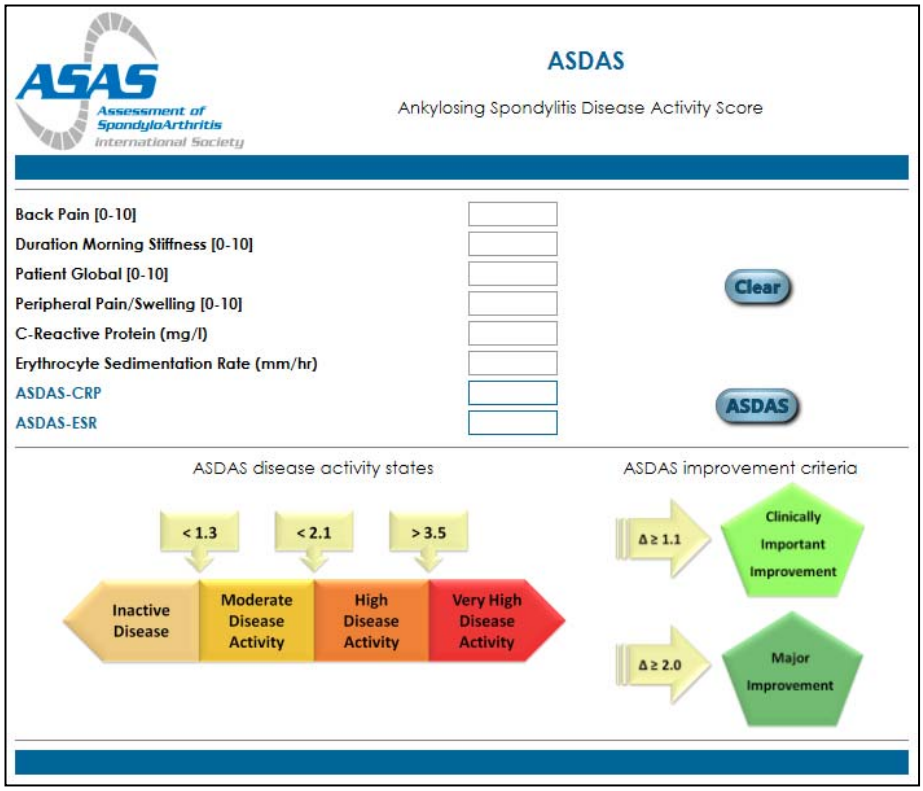


Figura 4.1.7. *Scorul ASDAS*

4.1.10. Evoluție şi prognostic

SA prezintă o evoluție îndelungată cu episoade de acutizare şi remisiune în funcție de răspunsul la tratament.

Pacienții care îşi menține un anumit nivel al funcționalității pot avea abilitatea de a-şi îndeplini activitățile zilnice, putând prezenta disponibilitate completă în activitatea profesională.

Prezența anumitor modificări clinice şi biologice pot reprezenta factori de prognostic nefavorabil:

1. Coxita;
2. Uveita;
3. Dactilita;
4. Răspuns slab la AINS;
5. VSH crescut;
6. Limitarea mobilității coloanei vertebrale lombare;
7. Oligoartrita;
8. Vârsta debutului mai mică de 16 ani (19).

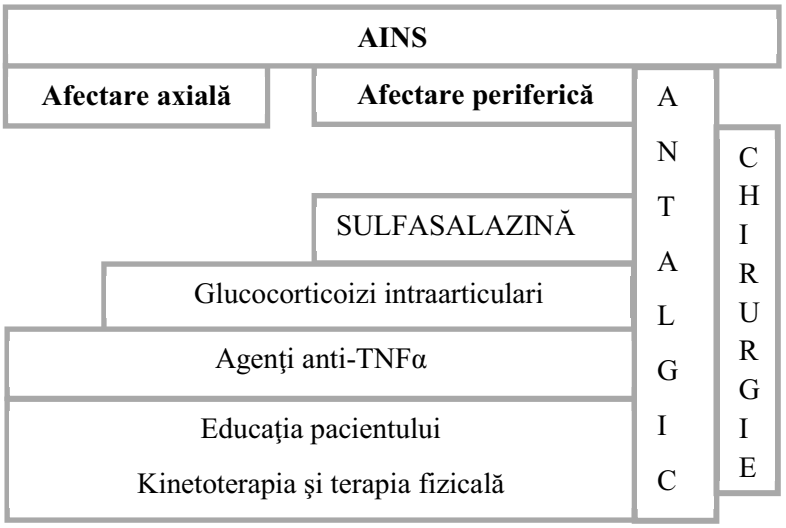


Figura 4.1.8. *Algoritmul de tratament al Spondilitei anchilozante*

BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)

VERSIUNEA ROMÂNEASCĂ VALIDATĂ A INDEXULUI BASDAI

Gabriela Udrea, Cristina Ciobanu, Carmen Mihai, Șt. Șuțeanu, V.Stoica
Revista Română de Reumatologie , Nr. 2, vol IX, 2001, 61-66.

Cum au fost în ultima săptămână ?

Vă rugăm marcați cu un X pe următoarele scale. Dacă simptomele dvs (durere, oboseală) au avut variații marcați numărul care indică media severității acestora.

1. Care a fost gradul oboselii pe care ați resimțit-o ?

Absentă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Foarte severă

2. Cum ați descrie durerea de ceafă, spate , mijloc sau șold ?

Absentă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Foarte severă

3. Cum au fost per ansamblu durerile și umflăturile pe care le-ați avut în încheieturi ?

Absente | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Foarte severe

4. Cum ați resimțit disconfortul pe care l-ați avut din cauza zonelor dureroase la atingere sau apăsare ?

Absent | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Foarte sever

A. Scorul total pentru întrebările 1-4

5. Cum ați resimțit înțepeneala de dimineață, după ce vă trezeați ?

Absentă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

6. Cât timp apreciați că durează înțepeneala, dimineața ?

Răspundeți numai la scala 1.Scala numărul 2 este pentru medic !

1. în ore | 0 | 1/4 | 1/2 | 3/4 | 1 1/4 | 1 1/2 | 1 3/4 | >2 |

2. VAS 0 1.25 2.5 3.75 6.25 7.5 8.75 10

B. Valoarea medie a răspunsurilor 5 + 6.2

(A _ _ + B _ _ . _ _) : 5 =_ _. _ _ scorul BASDAI

Figura 4.1.9. *Chestionarul pentru scorul BASDAI*

BATH ANKYLOSING SPONDILYTIS FUNCTIONAL INDEX (BASFI)
VERSIUNEA ROMÂNEASCĂ VALIDATĂ

Gabriela Udrea, Cristina Ciobanu, Carmen Mihai, Desiree van der Heijde, S. van der Linden, Șt. Șuțeanu, V. Stoica
Revista Română de Reumatologie, Nr. 3-4, vol XI, 2003, 59-68.

1. Încălțatul ciorapilor/șosetelor fără ajutor a fost:

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

2. Aplecatul după un creion aflat pe podea , fără să vă ajutați de ceva a fost :

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

3. Întinsul după un obiect aflat pe un raft înalt a fost:

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

4. Ridicatul de pe scaun fără ajutor a fost :

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

5. Ridicatul fără sprijin de pe podea a fost :

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

6. Statul în picioare pe loc, fără disconfort timp de 10 minute a fost:

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

7. Urcatul a 12-15 trepte (un etaj pe scări) fără folosirea balustradei sau alt ajutor a fost:

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

8. Privitul peste umăr fără întoarcerea corpului a fost :

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

9. Activitățile solicitante precum kinetoterapia , munca în grădină , sportul preferat le-ați efectuat :

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

10. Realizarea activităților dintr-o zi, acasă și la serviciu a fost :

uşor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 imposibil

Figura 4.1.10. *Chestionarul pentru scorul BASFI*

Bibliografie selectivă:

1. S van der Linden, D van der Heijde, Maksymowych W. Ankylosing Spondylitis. In: Firestein G., Budd R., Harris E. Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 2149-2193
2. Rudwaleit M. Clasiffication and epidemiology of spondyloathrities. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1123-1127.
3. Gorman J., Imboden J. Ankylosing Spondylitis and the arthritis of inflammatory bowel disease. In: Imboden J., Hellmann D., Stone J. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment 2nd Ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2007, 175-183.
4. Lipton S., Deodhar A. The New ASAS Classification Criteria for Axial and Peripheral Spondyloarthritis. Int J Clin Rheumatol. 2012; 7(6):675-682.
5. Sieper J., Rudwaleit M. et al.The Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis.2009; 68; ii1-ii44.
6. Rudwaleit M.,D. van der Heijde et al.The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011; 70:25-31.
7. Janson R.W., Ankylosing Spondylitis. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 255-261.
8. Ciurea P., Roşu A. Spondilita anchilozantă. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed MedicalăUniversitară Craiova, 2007, 283-309.
9. Ionescu R. Spondilita Anchilozantă. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 281-291.
10. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977; 237:2613-2614.10.
11. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006; 54:569-578.
12. van der Linden S., Baeten D., Maksymowych W., Ankylosing Spondylitis. In : Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1202-1221.
13. D'Agostino M.A. Role of Ultrasound in the Diagnostic Work-up of Spondyloarthritis.Curr Opin Rheumatol. 2012; 24(4):375-379.
14. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2002; 61:905–910.
15. Sieper J., Rudwaleit M. et al. The Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis doi:10.1136/ard.2008.104018 2009; 68;ii1-ii44.
16. Gensler L. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1129-1134.

17. Salonen D., Brower A. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1145-1155.
18. N. Bennett A.N., McGonagle D. et al. Severity of Baseline Magnetic Resonance Imaging–EvidentSacroiliitis and HLA–B27 Status inEarly Inflammatory Back Pain PredictRadiographically Evident Ankylosing Spondylitis atEight Years. Arthritis& Rheumatism Vol. 58, No. 11, November 2008, 3413–3418.
19. Ionescu R. Ghidul de tratament în spondilita anchilozantă. In: Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 133-154.
20. Wanders A., van der Heijde D. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Reduce Radiographic Progression in Patients With Ankylosing Spondylitis. Arth Rheum 2005; 52: 1756-1766.
21. Braun J., van den Berg R. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis2011; 70:896–904.
22. Infliximab R.C.P., www.ema.europa.eu.
23. AdalimumabR.C.P., www.ema.europa.eu
24. Etanercept R.C.P., www.ema.europa.eu
25. Golimumab R.C.P., www.ema.europa.eu
26. ASDAS, http://www.asas-group.org/research/asdas_calculator/asdas.html.
27. Brooks M. FDA Clears Certolizumab (Cimzia) for Ankylosing Spondylitis. MedscapeOctober 18, 2013, http://www.medscape.com/viewarticle/812822

4.2. | ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie cronică din grupul spondiloartritelor, asociată psoriazisului. Prezintă următoarele caracteristici:

- predominant factor reumatoid negativ;
- prezența entezitelor;
- afectare oligo/poliarticulară asimetrică a articulațiilor periferice;
- afectare axială (coloana vertebrală sau a articulațiilor sacroiliace);
- interesează articulațiile IFD (interfalangienele distale) (1).

4.2.1. Epidemiologie

Studiile epidemiologice au arătat o prevalență a psoriazisului de aproximativ 2% în populația generală, însă un procent de 7-42% dintre pacienții cu psoriazis cutanat vor dezvolta artrită psoriazică (1). Debutul bolii este mai frecvent între 30-50 de ani, dar poate apărea la orice vârstă şi prezintă o repartiție egală pe sexe (2).

4.2.2. Etiopatogenie

Etiopatogenia este complexă ca urmare a interacțiunii dintre anumiți factori de mediu cu factori genetici şi imunologici, reprezentând substratul celor două entități clinice: afectarea cutanată şi articulară (3).

Factori genetici

În ceea ce privește terenul genetic s-a demonstrat rolul major al agregării familiale în apariția psoriazisului şi artritei psoriazice. Studiile efectuate la gemenii cu psoriazis au arătat o incidență crescută a bolii la gemenii monozigoți (1).

Cel mai frecvent artropatia psoriazică este asociată cu următoarele subtipuri de HLA:

- HLA-B38 şi HLA-B39 se întâlnesc în afectarea periferică;
- HLA-DR4 este prezent la cei cu formă poliarticulară;
- HLA-B27 este asociat afectării spondilitice cu sacroiliită (4).

Factorii de mediu implicați atât în patogenia afectării articulare, cât și a celei cutanate pot fi: agenți infecțioși, stresul și traumatismele locale.

Agentul microbian implicat cel mai frecvent în declanșarea psoriazisului s-a dovedit a fi *Streptococul β-hemolitic grup A*, mai ales după episoade de faringită la copii ducând la apariția psoriazisului gutat. Fragmente de ARN ribosomal bacterian au fost decelate și în lichidul sinovial al pacienților cu artropatie (3).

Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) este asociată cu forme severe cutanate şi articulare ale psoriazisului (4).

Stresul psihoemoțional și traumatismele locale cutanate și articulare sunt factori cunoscuți ca fiind implicați în declanșarea și agravarea leziunilor

prin activarea unor mecanisme ce au ca mediatori markeri proinflamatori. Apariția leziunii psoriazice la locul unui traumatism este denumit fenomen Koebner (1, 5).

Factorii imunologici

Principalele elemente responsabile de procesele patogenice ale afectării articulare și tegumentare sunt reprezentate de limfocitul T și citokinele proinflamatorii.

Activarea și recrutarea limfocitului T implică participarea unor molecule de aderare: LFA-1 (antigen asociat funcției limfocitare) şi ICAM-1 (molecule de aderare intercelulară) (5).

TNFα reprezintă principala citokină identificată atât la nivel cutanat cât şi în sinovială. Alte citokine proinflamatorii exprimate la nivel sinovial sunt: IL-1, IL-8, IL-10, IL-15. De asemenea pacienții cu afectare articulară şi cutanată asociază prezența IL-12 şi IL-23. Rolul central al citokinelor este argumentat și de răspunsul terapeutic favorabil la agenții biologici anti-citokinici (1).

Factori de creştere vasculară-VEGF (factor de creştere vasculară endotelială), ang-2 (angiopoetina-2), alături de TNFα, celule T activate, PMN şi macrofage legate de celule endoteliale induc procesul de neoangiogeneză asemănător celui din PR ce conduc în final la hiperplazia celulelor sinoviale (3).

De asemenea, există și alte mecanisme implicate în procesul de distrucție la nivelul cartilajului şi osului ce implică MMP (matrix-metaloproteinaze) şi sistemul RANK/RANKL (receptor activator al factorului nuclear kB/receptor activator al factorului nuclear kB ligand) ce determină activarea osteoclastului, ducând astfel la osteoliză (3, 5).

Eroziunile osoase, formarea de os nou, anchiloza, periostita apar ca urmare a disfuncției remodelării osoase (5).

4.2.3. Anatomie patologică

Entezita reprezintă leziunea histopatologică caracteristică artritei psoriazice.

Comparativ cu modificările din poliartrita reumatoidă, hipertrofia și hiperplazia sinovialei sunt reduse, în cadrul angiogenezei predominând modificări vasculare de aspect tortuos.

Expresia macroscopică a fenomenelor imunopatogenice este reprezentată de apariția în timp a eroziunii marginale și resorbției osoase, urmate de un proces de remodelare osoasă prin hiperostoză și fibroză, obiectivată prin anchiloza articulară (1, 3, 6).

4.2.4. Tablou clinic

Artrita psoriazică este asociată psoriazisului cutanat, în marea majoritate a cazurilor afectarea tegumentară o precede pe cea articulară (67%),

la 20% din pacienți manifestarea osteoarticulară survine înaintea celei cutanate, iar în 15% din cazuri afectarea cutanată apare simultan cu cea articulară (1, 4).

Manifestări articulare

Din punct de vedere clinic artrita psoriazică se prezintă sub 5 forme descrise de Moll şi Wright (1973) ce se pot suprapune:

1. Oligoartrita asimetrică;
2. Poliartrita simetrică;
3. Afectarea articulației IFD;
4. Forma spondilitică;
5. Artrita mutilantă.

Una din formele cele mai frecvent întâlnite este cea ***oligoarticulară asimetrică***, în care afectarea cutanată și unghială este de obicei minimă. Articulațiile afectate sunt interfalangienele proximale și distale atât la nivelul membrelor superioare cât și la membrele inferioare, dar și MCF, MTF, genunchi, șolduri și glezne, în mod asimetric. Este asociată cu dactilita ("deget în cârnat").

Forma ***poliarticulară simetrică*** este mai frecventa la femei, fiind asemănătoare poliartritei reumatoide prin afectare simetrică a articulațiilor mici, având însă specific interesarea IFD și a articulației radiocubitocarpiene determinând anchiloza pumnului.

Tipic formei poliarticulare este afectarea tuturor articulațiilor unui deget de tip rază.

Afectarea ***articulației interfalangiene distale (IFD)*** este frecvent asociată cu modificările unghiale tipice psoriziace.

Forma spondilitică este mai frecventă la bărbați, poate prezenta și afectare periferică oligoarticulară. Elementele definitorii ale acestei forme sunt sacroiliita asimetrică și prezența la nivelul coloanei vertebrale a sindesmofitelor de dimensiuni mari, non-marginale (parasindesmofite).

Artrita mutilantă este o formă rar întâlnită, de cele mai multe ori apare la persoanele cu leziuni cutanate extinse, reprezentând stadiul final al distrucției osteoarticulare masive la nivelul falangelor cu aspect de telescopare a degetelor (4, 5, 6).

Elementele caracteristice întâlnite în artropatia psoriazică și în grupul spondiloartritelor, sunt reprezentate de dactilită și entezită.

Dactilita ("degetul în cârnat") reprezintă inflamarea degetului în intregime prin sinovita articulară şi tenosinovita mai ales a tendoanelor flexorilor (figura 4.2.1). Interesează mai frecvent degetele picioarelor. Prezența dactilitei se asociază mai frecvent cu formele erozive.

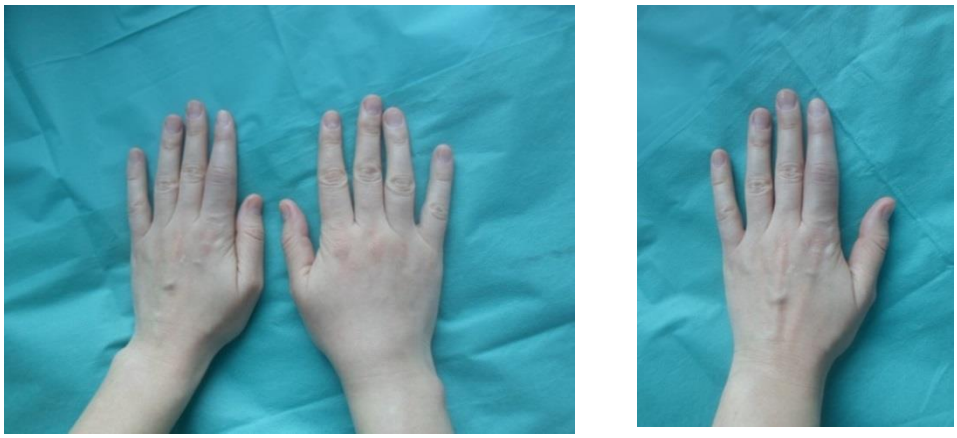


Figura 4.2.1. *Dactilita deget II mână stângă*

Entezita definește inflamația tendonului la locul de inserție pe os, este întâlnită până la 40% din pacienții cu artropatie psoriazică, interesând cu predilecție inserția tendonului Achille pe calcaneu și fascia plantară (7).

Manifestări extra-articulare

Afectarea cutanată

Există mai multe tipuri de psoriazis cutanat: vulgar (în plăci), gutat, pustulos, eritrodermic, inversat. Dintre aceste forme, psoriazisul vulgar este cel mai frecvent asociat artropatiei psoriazice, având următoarele caracteristici:

- Leziunile se prezintă sub formă de plăci sau placarde eritematoase, acoperite cu scuame fine, detaşabile (figura 4.2.2);
- Sunt localizate frecvent pe suprafețele de extensie (mai ales ale coatelor şi genunchilor - figura 4.2.3), dar şi la nivelul scalpului, trunchiului, retroauricular, ombilic (figura 4.2.4), fesier, presacrat şi perineal.

Figura 4.2.2. *Psoriazis vulgar*

Figura 4.2.3. *Psoriazis cutanat:* ***A*** *- cot****; B*** *- genunchi bilateral*

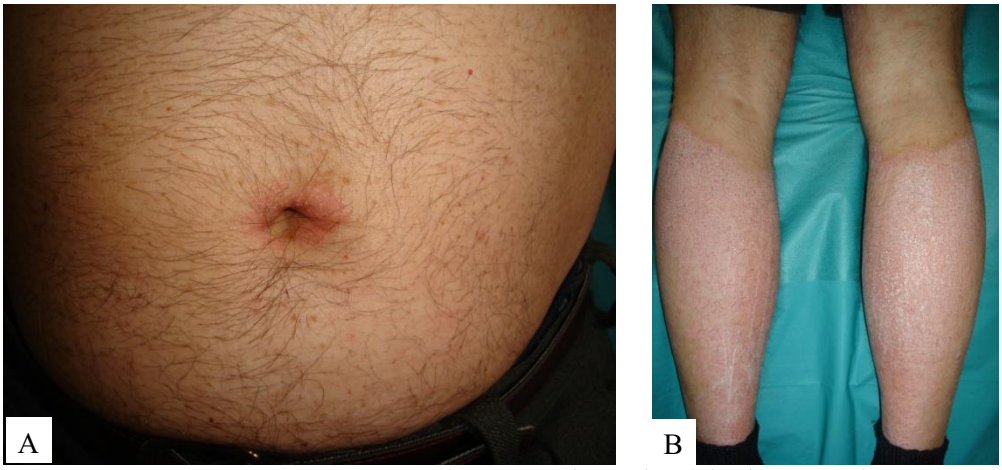


Figura 4.2.4. *Leziuni de psoriazis la nivel ombilical-****A*** *și gambe-****B***

Afectarea unghială (figura 4.2.5) este un predictor de prognostic negativ la pacienții cu artropatie psoriazică. Spre deosebire de afectarea cutanată, există o strânsă corelație între afectarea unghială şi cea articulară. Onicopatia este frecvent întâlnită în formele cu interesarea articulațiilor IFD. Leziunile caracteristice sunt: modificările de culoare, aspectul de "înțepătură cu acul" (pitting), hiperkeratoza, striații longitudinale, onicoliza (6, 7).

Figura 4.2.5. *Leziune cutanată – fața dorsală a mâinii - **A**; leziuni la nivelul unghiilor: modificări de culoare, striații longitudinale, hiperkertoză și onicoliză în cadrul psoriazisului- **B,C,D,E,F***

Afectarea oculară este o manifestare extraarticulară specifică grupului spondiloartritelor, leziunile interesând predominant segmentul anterior. La 20% din pacienții cu artrită psoriazică poate apare conjunctivita, iar uveita anterioară la aproximativ 7% din pacienții cu formă axială de boală (7).

Afectarea cardiacă este reprezentată mai ales de leziuni valvulare aortice: insuficiența aortică şi aortita. Pacienții cu artrită psoriazică au risc crescut de afectare cardiovasculară datorită dislipidemiei şi hiperuricemiei asociate (3).

Alte afectări extra-articulare rar întâlnite sunt: amiloidoza renală, uretrita, boala inflamatorie intestinală (1).

Sindromul SAPHO o entitate rar întâlnită, sub 3% din cazuri este considerat un subgrup al artritei psoriazice. Acest sindrom se caracterizează prin asocierea sinovitei **-S;** cu acnee chistică **-A;** psoriazis pustulos **-P;** hiperostoza peretelui toracic anterior cu interesare sternoclaviculară **-H** şi osteita **-O** (la nivelul simfizei pubiene, spondilodiscită, sacroiliită). Tratamentul sindromului SAPHO constă în administrarea de AINS, DMARDs-uri (MTX sau SSZ) (4, 7).

4.2.5. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Hematologic şi biochimic

Pacienții cu artropatie psoriazică pot prezenta anemie secundară inflamatorie.

La 20% din cazuri se întâlneşte hiperuricemia ca urmare a anomaliilor metabolismului nucleoproteinelor, fără a fi corelată cu extinderea leziunilor cutanate (6, 7).

Sindromul inflamator nespecific

Se pot întâlni creşteri ale valorilor proteinei C reactive şi a VSH-ului, care se corelează cu activitatea bolii, mai ales în forma poliarticulară (4, 7).

Sindromul imunologic

Factorul reumatoid este negativ la majoritatea cazurilor cu artrită psoriazică, dar poate fi pozitiv la 5-16% dintre pacienți. Deşi anticorpii anti-CCP sunt înalt specifici pentru diagnosticul de PR, pot fi prezenți la 5% din cazurile cu artropatie psoriazică (1).

Pozitivarea FR şi a anticorpilor anti-CCP se asociază cu sexul feminin şi formele de artrită psoriazică poliarticulară (7).

Examenul lichidul sinovial

Prezintă aspect inflamator, caracteristică fiind predominanța neutrofilelor.

b. Investigații imagistice

Radiografia convențională

Evaluarea radiologică deține un rol important în diagnosticul pozitiv al artropatiei psoriazice.

Modificările caracteristice evidențiate în formele **oligo şi poliarticulare** sunt:

- Afectarea asimetrică;
- Absența osteoporozei juxtaarticulare;
- Afectarea articulațiilor IFD (resorbția osoasă);

- Modificarea spațiului articular (inițial pseudolărgire, în stadiile avansate îngustarea spațiului articular);
- Eroziuni osoase marginale extinse;
- Reacție periostală (periostita) prin formare de os nou;
- Osteoliza extremității proximale a falangei distale, asociată afectării IFP (eroziuni), constituie aspectul specific de „toc în călimară";
- Subluxații și telescopări ale degetelor;
- Anchiloza osoasă.

Forma mutilantă (figura 4.2.6) include următoarele modificări radiologice: osteoliza porțiunii proximale a falangelor, eroziuni, subluxații şi telescopări ale degetelor de la mâini şi de la picioare (4, 7).

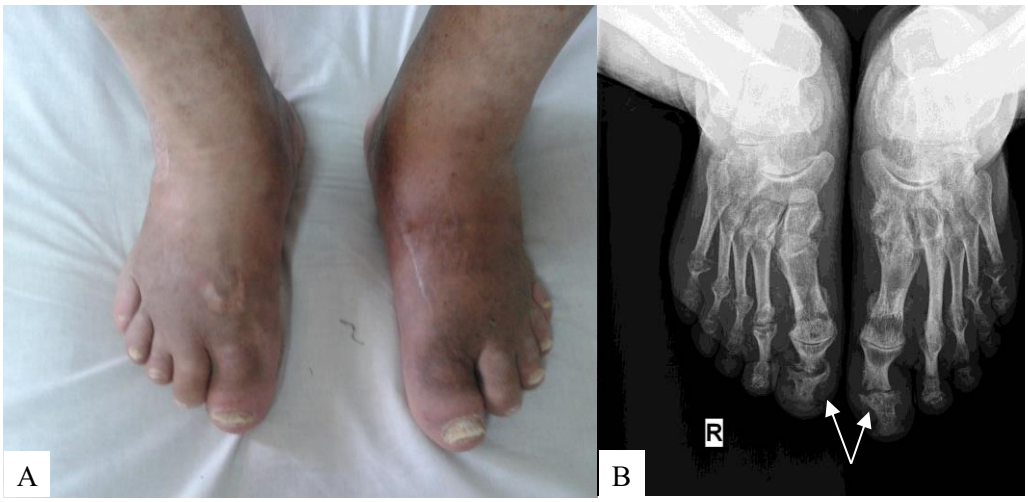


Figura 4.2.6. *Artrita mutilantă: **A**- aspect clinic; **B**- aspect radiologic: modificări severe de tip artrită la nivelul articulațiilor tarso-metatarsiene, MTF şi interfalangiene bilat, cu eroziuni şi spații articulare maxim pensate, cu aspect de "toc în călimară" (săgeată) la nivelul articulațiilor MTF. Reacție periostală de tip spicular pe marginea internă a diafizei MT V stg*

Forma spondilitică prezintă 2 leziuni radiologice specifice:

- Sacroiliită asimetrică;
- Afectarea coloanei vertebrale (figura 4.2.7): sindesmofit non-marginal, asimetric, atipic (parasindesmofit).

Imaginea radiologică a entezitelor evidențiază formare osoasă mai ales la nivelul inserției tendonului lui Achille şi fasciei plantare (7).

Evaluarea modificărilor radiologice se realizează utilizând scorul Sharp-Van der Heijde (folosit în poliartrita reumatoidă) modificat pentru artropatia psoriazică, prin includerea articulațiilor IFD.

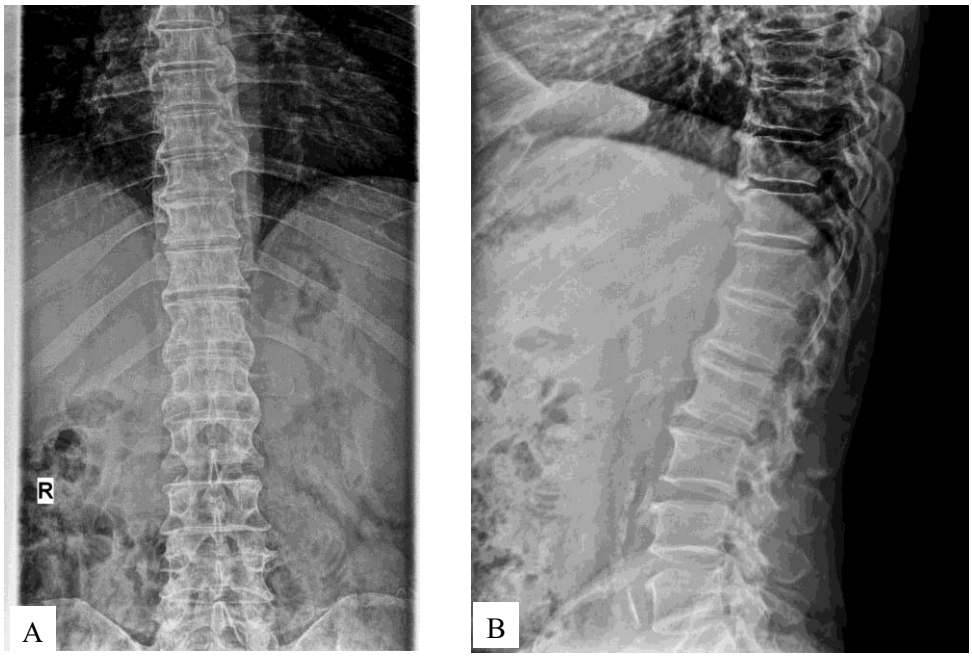


Figura 4.2.7. *Radiografie de coloană dorsolombară față-**A** și profil-**B**: parasindesmofite la nivel T12, L1, L2, osteofite anterioare L2-L5 şi posterior L3. Artroze interapofizare şi interspinoase lombare inferior.*

Ecografia musculo-scheletală

Explorarea ultrasonografică este metoda neinvazivă, ce poate fi efectuată în mod repetat având utilitate asemănătoare RMN în evaluarea modificărilor entezopatice, articulare (eroziunea) și periarticulare (tenosinovita) (1).

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)

RMN este importantă în diagnosticul precoce; decelează cu acuratețe distrucțiile articulare periferice şi axiale, precum şi leziunile țesuturilor adiacente (entezita, tenosinovita). La fel ca şi examenul radiologic, leziunile detectate cu ajutorul rezonanței magnetice au fost incluse într-un scor de evaluare a modificărilor articulare de la nivelul mâinilor realizat de grupul de studiu OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) folosit şi pentru evaluarea poliartritei reumatoide, însă a fost elaborat un nou scor ce apreciază inflamația şi distrucția osteoarticulară specific artritei psoriazice denumit PsAMRIS (Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging score) (1, 8).

4.2.6. Diagnostic pozitiv

Stabilirea diagnosticului de artropatie psoriazică este argumentat de prezența manifestărilor clinice (evidențierea modificărilor cutanate caracteristice sau istoricul familial de psoriazis asociate cu patologia articulară

specifică) la care se adaugă factorul reumatoid negativ şi modificările radiologice.

Grupul de studiu CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) (tabel 4.2.1) a realizat o serie de criterii, cu sensibilitate şi specificitate crescută, utilizate în clasificarea artropatiei psoriazice (1).

Tabel 4.2.1. *Criteriile de clasificare a Artropatiei psoriazice CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis*)

Prezența modificărilor osteoarticulare inflamatorii (periferice, coloana vertebrală sau prezența entezitei) **ŞI≥ 3 puncte** din următoarele:	
1.PSORIAZISUL CUTANAT (a,b sau c)	a. prezența leziunii cutanate actuale obiectivate de reumatolog sau dermatolog **(2 puncte)** SAU
	b. leziune cutanată în antecedente,confirmată de medicul de familie, reumatolog, dermatolog **(1 punct)** SAU
	c. istoric familial de psoriazis la rudele de gradul I sau II **(1 punct)**
2.MODIFICĂRI UNGHIALE TIPICE (1 punct)	- onicoliza
	- depresiunea punctiformă (pitting)
	- hiperkeratoza
3.ABSENȚA FACTORULUI REUMATOID (1 punct) dozat printr-o altă metodă decât latex, de preferat ELISA sau nefelometrie.	
4.DACTILITA (1 punct)	- prezența unui deget tumefiat în întregime SAU
	- dactilita în antecedente obiectivată de reumatolog
5.MODIFICĂRI RADIOLOGICE (1 punct)	- formare juxtaarticulară de os nou la nivelul mâinii SAU antepiciorului (cu excepția osteofitelor)

4.2.7. Diagnosticul diferențial

În artropatia psoriazică există un algoritm complex de a efectua diagnosticul diferențial datorită posibilității de prezentare clinică a bolii sub 5 forme şi mai ales în cazul absenței leziunilor cutanate.

Aparținând grupului spondiloartritelor, se urmăresc elemente de diferențiere cu:

- *Spondilita anchilozantă* susținută de: simetria sacroiliitei; evidențierea sindesmofitelor tipice la nivelul coloanei vertebrale; HLA-B27 pozitiv în peste 90% din cazuri; predominanța la sexul masculin.

- *Artrita reactivă*: istoric recent de infecție urogenitală sau enterală; în cazul apariției keratodermiei blenoragice se impune diferențierea de psoriazisul pustulos;
- *Artrita enteropatică* asociază manifestări digestive (1).

Forma poliarticulară simetrică impune diagnosticul diferențial cu *poliartrita reumatoidă* (tabel 4.2.2), ce prezintă următoarele caracteristici: afectare articulară simetrică; lipsa afectării IFD; factorul reumatoid pozitiv în 75-80% din cazuri; Ac anti CCP cu înaltă specificitate şi sensibilitate în diagnostic; aspect imagistic caracteristic; absența dactilitei şi a leziunilor cutanate şi unghiale (7).

Tabel 4.2.2. *Diagnostic diferențial între PR şi Artrita psoriazică (APso)*

Caracteristici	PR	APso
Afectare articulară	Simetrică(de tip "rânduri")	Asimetrică (de tip "rază")
Afectarea IFD	Absentă	Prezentă la 30-50%
Entezita, Dactilita	Absentă	Prezentă
Manifestări extra-articulare	Noduli reumatoizi, vasculita	Psoriazis cutanat şi unghial
Factor reumatoid	Pozitiv la 80%	Pozitiv la <10%
Modificări radiologice	Eroziuni, osteoporoza juxtaarticulară	Eroziuni severe, Periostită, Formare de os nou

Afectarea mono/oligoarticulară în artropatia psoriazică necesită excluderea unei *artrite microcristaline* (guta), mai ales în cazul decelării hiperuricemiei şi a unei *artrite septice*, diagnosticul de certitudine se face pe baza examenului lichidului sinovial.

Datorită afectării frecvente a **interfalangienei distale (IFD)**, la pacienții cu patologie osteoarticulară degenerativă, trebuie luată în considerare *poliartroza* (noduli Heberden) (1).

4.2.8. Tratament

Datorită asocierii frecvente a afectării articulare cu cea cutanată şi unghială, terapia trebuie să utilizeze agenți ce acționează pe întreaga suferință a pacientului.

Obiectivele terapeutice sunt reprezentate de:

1) controlul durerii;
2) îmbunătățirea calității vieții;
3) inițierea unui tratament într-un stadiu cât mai precoce;
4) împiedicarea progresiei radiologice a afectării articulare;
5) monitorizare periodică în vederea evitării apariției efectelor secundare ale agenților terapeutici utilizați şi apariției manifestărilor extraarticulare.

GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) (tabel 4.2.3) recomandă alegerea opțiunii terapeutice adecvate în funcție de forma clinică (10).

Tabel 4.2.3. *Recomandările GRAPPA*

Recomandările GRAPPA				
Artrita periferică	**Afectare cutanată şi unghială**	**Afectare axială**	**Dactilita**	**Entezita**
AINS Corticoid intrarticular MTX, LEF, CsA, SSZ Terapie biologică	PUVA/UVB* MTX, CsA Terapie biologică *PUVA- psoralen şi radiații ultraviolete de tipA; UVB-ultraviolete de tipB	AINS Kinetoterapie Terapie biologică	AINS Terapie biologică	AINS Kinetoterapie Terapie biologică

Tratamentul non-farmacologic

În artrita psoriazică terapia non-farmacologică constă în: educația pacientului, kinetoterapie, fizioterapie, psihoterapie (impactul afectării cutanate şi unghiale) (7).

Tratamentul medicamentos

Conține următoarele soluții terapeutice:

- AINS;
- DMARDs convenționale;
- Corticosteroizi;
- Agenți biologici.

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS)

AINS sunt recomandate ca terapie simptomatică, în formele uşoare de boală, mai ales în forma spondilitică (9).

Dintre reacțiile adverse menționăm efectele cardiovasculare (mai ales pentru coxibi) şi agresivitatea asupra mucoasei gastro-intestinale. La pacienții cu antecedente gastrice se preferă administrarea AINS selective sau asocierea unui inhibitor de pompă de protoni (10).

Corticoterapia

Glucocorticoizii fac parte din medicația simptomatică, cu administrare sistemică sau intraarticulară.

Corticoterapia sistemică se utilizează rar, în doze mici, în formele severe la inițierea terapiei remisive. Studiile au arătat un risc crescut de apariție a leziunii cutanate psoriazice sau exacerbarea acesteia la întreruperea corticoterapiei (cu risc de transformare în psoriazis pustulos).

Cea mai utilizată administrare este cea intraarticulară sau la nivelul dactilitei sau entezitei (în special la nivelul fasciei plantare), evitându-se puncționarea pe tegumentul cu leziune psoriazică deoarece există riscul de artrită septică (5, 10).

Droguri modificatoare de boală (DMARDs)

Metotrexatul (MTX) reprezintă medicația de primă intenție, atât în afectarea articulară cât şi în cea cutanată, fiind recomandat în doză de 15-25mg/săptămână, în priză unică. Este recomandată monitorizarea prin radiografie toracică (la interval de 6 luni), a probelor hepatice şi hematologice.

Leflunomida (LEF) în doză de 20mg/zi reprezintă o altă opțiune terapeutică de primă intenție, fiind o alternativă la pacienții fără răspuns sau care au contraindicație la Metotrexat.

Ciclosporina A (CsA) (3-5mg/kgc/zi) prezintă eficiență superioară asupra leziunii cutanate, comparativ cu afectarea articulară. Efectele adverse constau în: hipertensiune arterială şi afectare renală (necesitând monitorizare periodică). În formele severe, non-responsive la tratament, se poate utiliza în asociere cu Metotrexatul.

Sulfasalazina (SSZ) (2-3g/zi) poate fi benefică în formele cu afectare articulară periferică, fără efect pe leziunea cutanată (10, 11).

Terapia biologică

Agenții biologici anti-TNFα ce şi-au dovedit eficiența atât în afectarea articulară (prevenind progresia radiologică) cât şi cutanată sunt:

- Infliximab;
- Adalimumab;
- Etanercept.

Infliximab: se utilizează în doză de 5mg/kgc, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

Etanercept: 50mg pe săptămână, subcutanat.

Adalimumab: 40mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat

Agenții anti-TNFα pot fi utilizați atât ca monoterapie, cât şi în asociere cu MTX sau alt DMARD non-biologic (10).

Alți agenți anti TNFα recomandați în tratamentul artritei psoriazice sunt: **Certolizumab pegol** (400mg/lună sau 200mg la 2 săptămâni subcutanat, după o perioadă de încărcare cu 400mg la 2 săptămâni, în prima lună), **Golimumab** (50mg-100mg/lună) (12, 13).

Criteriile de includere în tratamentul cu blocanți de TNF-α sunt:

A) *Diagnostic cert de artropatie psoriazică*;

B) *Forma activă de boală*, non-responsivă la tratamentul clasic corect administrat în doze maxime recomandate (MTX, LEF, CsA, SSZ); cel puțin două cure cu câte un preparat remisiv timp de 12 săptămâni fiecare. Forma activă de boală este definită astfel:

- **≥ 5 articulații dureroase şi tumefiate* evaluate la interval de o lună** ŞI **cel puțin 2 criterii din următoarele 4**:
- VSH > 28mm/h;
- proteina C reactivă> 20mg/l (cantitativ);

- VAS pacient privind evoluția globală a bolii (pe o scală de la 0 – 10, care notează cu 0: boala inactivă şi 10: boala foarte activă), cu un scor între 6 şi 10;
- VAS medic privind evoluția global a bolii (pe o scală de la 0 la 10, care notează cu 0: boala inactivă şi 10: boala foarte activă), scorul trebuie să fie între 6 şi 10.

*dactilita şi entezita sunt cuantificate ca o articulație (10).

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNFα sunt:

- pacienți cu infecții severe (precum: sepsis, tuberculoza activă);
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (clasa III/IV NYHA);
- antecedente de hipersensibilitate la infliximab, la etanercept, la adalimumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului;
- sarcina/alăptarea;
- vaccinare cu germeni vii;
- copii cu vârsta între 0-17 ani (în cazul infliximab-ului şi adalimumab-ului);
- neoplazii;
- pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF-α (10).

Înaintea inițierii terapiei biologice se recomandă următoarele:

- screening pentru tuberculoză (IDR la PPD, test Quantiferon TB Gold, radiografie toracică);
- screening pentru infecții virale (hepatita cu VHB sau VHC);
- excluderea unei neoplazii sau a unei boli demielinizante;
- excluderea unei patologii autoimune.

Evaluarea răspunsului la tratament se face după 12 săptămâni. **Ameliorarea** se defineşte prin:

- scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare;
- scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS pacient şi medic).

Lipsa de răspuns este considerată când se înregistrează:

- creşterea cu ≥30% a scorurilor articulare (NAD şi NAT);
- creşterea cu o unitate sau mai mult a VAS pacient şi medic.

Alți agenți biologici utilizați în tratamentul psoriazisului şi artritei psoriazice sunt:

- **Alefacept:** moleculă de fuziune între antigenul 3 de pe limfocitul T (LFA-3- lymphocyte function antigen 3) şi fragmentul Fc al imunoglobulinei G1 (Ig G1), inhibând limfocitul T. Recomandat

inițial pentru tratamentul psoriazisului, studiile clinice arată rezultate benefice şi asupra artritei psoriazice (14).

- **Efalizumab:** anticorp monoclonal umanizat anti CD11a component al LFA-1 (lymphocyte function antigen-1) s-a dovedit a fi eficient în tratamentul psoriazisului; sunt necesare studii care să dovedească eficiența pe afectarea articulară (1).
- **Ustekinumab**: anticorp monoclonal anti IL-12/23 - este aprobat pentru tratamentul artritei psoriazice, putând fi utilizat în monoterapie sau în combinație cu MTX (15).

Tratamentul chirurgical

În formele de boală distructive cu anchiloze şi deformări articulare cu impact funcțional important sunt necesare metode de tratament chirurgical de corectare a deformărilor. Artroplastiile totale sunt indicate în cazul afectării severe a şoldului sau genunchiului (5, 10).

4.2.9. Monitorizarea şi evaluarea bolii

Pentru evaluarea bolii şi monitorizarea răspunsului la tratament, studiile clinice au demonstrat eficiența următorilor indici compoziți: DAS, criterii de răspuns EULAR (funcție de DAS), numărul de articulații dureroase şi tumefiate (se examinează 68 articulații dureroase şi 66 articulații tumefiate), PsARC (Psoriatic Arthritis response criteria), criteriile ce evaluează procentual răspunsul terapeutic: ACR20, ACR50, ACR70 (1,11).

Pentru forma spondilitică se poate utiliza scorul BASDAI şi BASFI (11).

Evaluarea clinică a leziunii cutanate se realizează pe baza scorului **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** ce urmăreşte gradul de severitate a: ERITEMULUI, SCUAMELOR şi INFILTRAȚIEI tegumentare, urmărite pe toată suprafața corporală împărțită în 4 arii: cap, trunchi, membrele superioare, membrele inferioare. Fiecare din cele 4 leziuni analizate pot primi un scor cuprins între 0 şi 4 în funcție de severitate (0=absența sa, 4=severitate crescută) (6).

4.2.10. Evoluție şi prognostic

Artropatia psoriazică prezintă pusee de activitate, intercalate de perioade de remisiune ale fenomenelor inflamatorii pe parcursul evoluției sale. Artrita psoriazică este o afecțiune cu caracter eroziv, distructiv articular, ce poate determina dizabilitate funcțională.

Prezența vârstei tinere la debut, afectarea poliarticulară, modificările radiologice tipice, valorile crescute ale VSH, asocierea cu HIV, psoriazisul extensiv şi eşecul la terapiile remisive sunt asociate cu un prognostic sever (5,10).

Pacienții cu artropatie psoriazică prezintă risc crescut de afectare cardiovasculară prin asocierea elementelor sindromului metabolic (1).

Bibliografie selectivă:

1. Fitzgerald O. Psoriatic Arthritis. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1232-1250.
2. Husni E., Classification and epidemiology of psoriatic arthritis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1179-1181.
3. Ritchlin C. Psoriatic Arthritis. Pathology and Pathogenesis. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 178-184.
4. Gilliland W. Arthritis associated with psoriasis and other skin disease. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 276-280.
5. Constantinescu C.L. Artrita Psoriazică. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie ediția a 2-a revizuită, Ed. Amaltea, 2006, 300-307.
6. Ciurea P., Roşu A. Artrita Psoriazică. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 323-345.
7. Bruce I. Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1183-1193.
8. Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, et al: The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA hands, J Rheumatol36:1816–1824, 2009.
9. Mease P. Management of psoriatic arthritis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1205-1210.
10. Ionescu R. Ghid de tratament în artropatia psoriazică. In: Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 2013, 111-132.
11. Gladman D., Helliwell P., et al. Assessment of Patients with Psoriatic Arthritis. Arthritis&Rheumatism, vol. 50, no. 1, 2004, 24-35.
12. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis. Aug 28 2013.
13. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. Apr 2009; 60(4):976-86.
14. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum .54:1638–1645, 2006.
15. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. Aug 31 2013; 382(9894):780-9.

4.3. | ARTRITA REACTIVĂ

Artrita reactivă (ARe) este o altă entitate a grupului spondiloartritelor ce se caracterizează prin apariția unui episod de artrită, la un interval de 1-4 săptămâni, după o infecție extra-articulară, cu poartă de intrare genitourinară sau enterală, de obicei pe un teren genetic specific (HLA B27 pozitiv) (1).

Sindromul Reiter cuprinde triada: uretrită (non-gonococică), conjunctivită şi artrită, fiind descris în timpul Primului Război Mondial de către medicul Hans Reiter. Deoarece 2/3 dintre pacienți nu prezintă toate cele 3 manifestări ale triadei, termenul de sindrom Reiter a fost înlocuit cu artrita reactivă (1, 2).

4.3.1. Epidemiologie

Studiile epidemiologice au arătat o incidență a artritei reactive de 10−30/100000 în populația generală, populația scandinavă prezentând incidența cea mai mare (4, 5).

ARe apare frecvent la adultul tânăr, cu vârsta cuprinsă între 20 şi 40 de ani, cu distribuție egală pe sexe în cazul artritei reactive cu poartă de intrare digestivă şi cu o predominanță masculină pentru infecțiile urogenitale (2, 6).

4.3.2. Etiopatogenie

Factori necesari în apariția bolii sunt: trigger-ul infecțios şi susceptibilitatea genetică, ce determină un răspuns imun specific.

Microorganismele implicate în apariția ARe sunt bacterii Gram-negative cu tropism pe mucoasa gastrointestinală sau urogenitală, ce prezintă în structura membranară lipopolizaharide, cu tendința de a persista intracelular (6,7).

Cele mai frecvente microorganisme descrise ca fiind implicate în dezvoltarea artritei reactive sunt:

- pentru infecțiile digestive: *Salmonella* spp., *Shigella flexneri, Shigella sonnei, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile* (3);
- pentru infecțiile genitourinare: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* (2).

La pacienții cu ARe prin tehnici de imunohistochimie, microscopie electronică şi PCR (reacție de polimerizare în lanț) au fost evidențiate la nivel articular (în țesutul şi lichidul sinovial) structuri microbiene (antigene bacteriene, acizi nucleici) (2, 6).

Microorganismele cu poartă de intrare genitală prezintă un mecanism patogenic distinct comparativ cu cele cu poartă de intrare digestivă (7, 8).

Chlamydia trachomatis (unul din cei mai comuni agenți cauzali de ARe), a fost identificat în sinoviala atât a pacienților cât şi la persoane sănătoase,

astfel fiind dovedit rolul susceptibilității genetice prin apariția mimetismului molecular între antigene bacteriene şi HLA B27 (7).

Agenții infecțioşi cu poartă de intrare enterală (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) persistă şi invadează mucoasa intestinală, ganglionii limfatici şi prin intermediul celulelor mononucleare ajung în articulație unde declanşează răspunsul inflamator la nivelul sinoviei (6, 7).

Deşi HLA B27 nu este un factor determinant în apariția ARe, prezența sa se corelează cu severitatea şi cronicizarea formelor de boală, crescând riscul recurențelor şi a apariției uveitei, aortitei şi spondilitei.

În răspunsul imun este implicat limfocitul T, atât CD8+ prin legarea de HLA B27 (MHC de clasa I), cât şi CD4+, ce participă la procesul inflamator articular (6).

4.3.3. Tablou clinic

Manifestările clinice articulare şi extra-articulare se instalează la 1−4 săptămâni după un episod infecțios enteral sau genitourinar, ce poate fi asimptomatic la 10% din cazuri (2).

Infecția enterală se manifestă prin enterocolite (cu coproculturi pozitive sau sterile), clinic pacientul poate prezenta: diaree, dureri abdominale difuze. *Infecția genitourinară* poate determina episoade de: uretrită (uroculturi pozitive sau sterile), prostatită, cistită hemoragică, vaginite, salpingite, cervicite, manifestate prin: disurie, polakiurie, secreție mucopurulentă (2, 8).

Afectarea articulară

Afectarea periferică constă în apariția de artrite mono sau oligoarticulare, ce afectează predominant articulațiile mari ale membrelor inferioare (genunchi, articulații tibio-tarsiene - figura 4.3.1-A) în mod asimetric şi aditiv. La 50% din pacienți pot fi interesate articulațiile membrelor superioare (pumni, articulații mici) în formele cronice (3, 4).

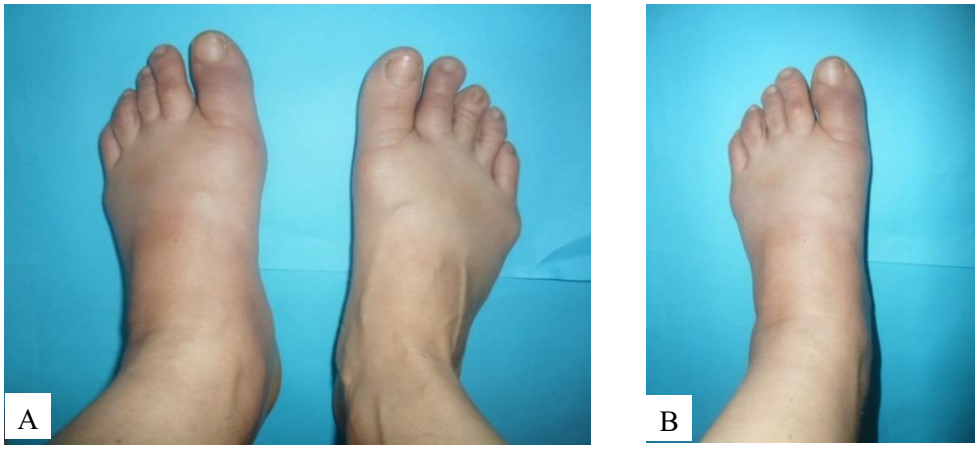


Figura 4.3.1. *Artrită tibio-tarsiană și tarso-metatarsiană-* ***A****; dactilită haluce stâng-****B***

Entezita apare cel mai frecvent la nivelul fasciei plantare şi inserției tendonului Achillian, pacienții acuzând talalgie. Dactilita (figura 4.3.1-B) reprezintă asocierea tendinitei cu artrita la nivelul degetelor mâinilor sau picioarelor, fiind o altă manifestare specifică întâlnită în ARe.

Afectarea axială constă în prezența sacroiliitei şi afectarea coloanei vertebrale. Clinic pacientul acuză: durere lombară joasă cu caracter inflamator, ce poate avea iradiere în "basculă", toracodinii (4).

Manifestări extra-articulare

Simptome constituționale: astenie, stare febrilă, rar scădere ponderală.
Manifestări muco-cutanate includ:

1. *Balanita circinată* reprezintă o leziune relativ specifică ARe ce poate să apară până la 30% din cazuri şi constă în apariția de leziuni ulcerative, nedureroase, la nivelul glandului, ce se pot remite spontan.
2. *Keratoderma blennorrhagicum* localizată la nivel plantar şi palmar, având aspect psoriaziform. Alături de balanita circinată se remit spontan, ambele leziuni fiind asociate predominant cu infecțiile genito-urinare (2, 3).
3. *Afectarea unghială* se caracterizează prin prezența onicolizei asemănătoare psoriazisului.
4. *Ulcerații orale* nedureroase.
5. *Eritemul nodos* ce se asociază ARe determinate de *Yersinia*.

Manifestări oculare: *conjunctivita* (apare la 60% din cazuri, mai frecvent bilaterală, cu durată de până la 7 zile, recurentă), *uveita acută anterioară* (prezentă la 20% din cazuri, frecvent unilaterală) şi se poate manifesta prin: durere oculară, eritem, hiperlacrimație, are tendință la cronicizare, putând determina complicații precum: sinechii, orbire (2, 8).

Manifestări cardiace sunt rare şi constau în: insuficiență aortică, aortita, blocuri atrioventriculare.

Alte manifestări:

- renale: nefropatia cu Ig A şi amiloidoza renală;
- neurologice: afectare de nervi cranieni şi periferici (2).

O caracteristică aparte este ARe asociată infecției HIV, uneori artrita reactivă putând fi prima manifestare a infecției HIV. Astfel, la pacienți ce prezintă forme severe, refractare de ARe şi o serie de factori de risc se recomandă dozarea anticorpilor anti HIV (2).

4.3.4. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

1. *Sindromul inflamator:* se evidențiază valori crescute ale VSH şi CRP.
2. *Hematologic*: leucocitoză şi neutrofilie.
3. *Sindromul imunologic:*

- *Factor reumatoid* şi *Ac anti-nucleari* (ANA) negativi;

- Determinarea *HLA B27* nu este necesară pentru susținerea diagnosticului, dar este utilă în cazul pacienților cu un tablou clinic incomplet - infecții asimptomatice în antecedente şi absența manifestărilor extra-articulare (2).

4. Teste de determinare a agentului infecțios:

- prin uroculturi, coproculturi, hemoculturi, culturi din secrețiile vaginale sau uretrale se poate identifica agentul bacterian, dar de cele mai multe ori culturile sunt negative;
- teste serologice pentru detectarea anticorpilor anti-bacterii specifice (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Chlamydia*).

5. Examenul lichidului sinovial prezintă caracter exsudativ, cu număr crescut de leucocite (5000-50000 leucocite/mm^3), în forma acută predomină PMN, iar în forma cronică celulele mononucleare; nivel de glucoză normal; vâscozitate scăzută. Este un element util în diagnosticul diferențial cu artrita septică sau microcristalină (2, 3).

b. Investigații imagistice

Radiografia convențională

În fazele inițiale nu sunt evidențiate modificări radiografice specifice la nivelul articulațiilor afectate, însă pot fi prezente: tumefacții de părți moi şi osteoporoza juxta-articulară.

În fazele cronice sunt descrise: periostita, eroziuni (mai ales la nivelul MTF), spiculi osoşi la nivelul entezelor, îngustarea spațiilor articulare mai ales la nivelul genunchilor şi articulațiilor tibiotarsiene. Radiografia de coloană dorsolombară evidențiază prezența de sindesmofite non-marginale, de dimensiuni mari (parasindesmofite) similare celor din artrita psoriazică. Sacroiliita asimetrică poate fi prezentă la un procent de 10-70% din pacienți, în funcție de etapa evolutivă a bolii (2, 8).

Alte investigații utile în detectarea precoce a entezitei şi sinovitei în ARe sunt: ultrasonografia şi RMN.

4.3.5. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de ARe este unul clinic, nu există teste specifice pentru susținerea diagnosticului, acesta fiind stabilit prin prezența următoarelor 3 aspecte:

- manifestări musculoscheletale caracteristice: oligoartrita periferică asimetrică la membrele inferioare, dactilita, entezita, durere lombară joasă cu caracter inflamator;
- prezența unui episod infecțios non-articular (susținut clinic sau serologic) ce precede apariția simptomatologiei;
- excluderea unei alte cauze de mono sau oligoartrită sau entezită (9).

Deoarece nu exista criterii clare pentru stabilirea diagnosticului de ARe, se pot aplica criteriile ESSG pentru spondiloartrite şi criterii ASAS pentru spondiloartritele de tip axial sau periferic (3).

În 1999 au fost elaborate criterii preliminare de clasificare (tabel 4.3.1) pentru pacienții ce prezintă caracteristici clinice şi au prezentat un episod de infecție cu agenți microbieni specifici pentru ARe (4).

Tabel 4.3.1. *Criterii preliminare de clasificare a Artritei Reactive*

Criterii majore
1. Artrita cu ≥2 din următoarele caracteristici: • Asimetrică • Mono sau oligoartrită • Afectarea cu precădere a membrelor inferioare
2. Infecție simptomatică în antecedente cu ≥2 din următoarele caracteristici: • Enterita (diaree cel puțin 1 zi, în urmă cu 3 zile până la 6 luni), înainte de apariția artritei • Uretrita (disurie cel puțin 1 zi, în urmă cu 3 zile până la 6 luni), înainte de apariția artritei
Criterii Minore (cel puțin 1 din următoarele caracteristici)
1. Dovada unei infecții cu rol trigger • Testul de amplificare al acizilor nucleici pozitiv pentru *Chlamydia trachomatis* din urina de dimineață sau din secreție vaginală • Coprocultura pozitivă ce evidențiază un agent patogen ce poate determina artrită reactivă
2. Dovada unei infecții sinoviale persistente (PCR pozitiv sau examen imunohistochimic pozitiv pentru *Chlamydia*)
Definiția Artritei reactive
ARe definită: 2 criterii majore şi un criteriu minor relevant **ARe probabilă:** 2 criterii majore însă fără un criteriu minor relevant SAU 1 criteriu major şi ≥1 criteriu minor
Criterii de excludere
• Alte cauze de artrită acută • Alte infecții ce pot determina artrite reactive (determinate de agenți infecțioşi ce nu au fost descrişi mai sus)

4.3.6. Diagnostic diferențial

Se poate face cu:

- alte spondiloartrite: cel mai frecvent cu artrita psoriazică prin prisma leziunilor cutanate, unghiale, prezența entezitei şi dactilitei;
- artritele septice, în special cu artrita gonococică (tabel 4.3.2);
- boala Lyme are serologie specifică - anticorpi anti *Borrelia* pozitivi;
- artropatiile microcristaline: guta, condrocalcinoza - prezența în lichidul sinovial a cristalelor de urat monosodic şi pirofosfat de calciu (2, 9).

Tabel 4.3.2. *Diagnostic diferențial între artrita reactivă şi artrita gonococică.*

Caracteristici	Artrita reactivă	Artrita gonococică
Sex	Bărbați> Femei	Femei > bărbați
Artrita	Membrele inferioare	Membrele superioare şi genunchi
Entezita	Prezentă	Absentă
Spondilita	Prezentă	Absentă
Leziuni cutanate	Keratoderma, Balanita	Pustule
Culturi pozitive	Absente	Prezente (< 50%)
HLA B27	Pozitiv la 80%	Fără asociere
Răspunsul la penicilină	Absent	Prezent

4.3.7. Tratament

În tratamentul ARe se urmăreşte:

- tratarea infecției enterale sau genitourinare în cazul persistenței simptomelor;
- controlul durerii prin tratamentul artritei;
- tratamentul manifestărilor extra-articulare.

Tratamentul artritei

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) se recomandă în formele acute, cu evoluție autolimitată, pentru ameliorarea durerii. Se pot administra atât AINS selective, cât şi neselective, funcție de riscul cardiovascular şi gastrointestinal (9).

Corticoterapia

Glucocorticoizii se administrează la pacienții ce nu au răspuns la AINS, putând fi utilizați intraarticular, perilezional (în cazul entezitelor); înaintea administrării intraarticulare trebuie exclus riscul septic. La pacienții cu forme severe de boală şi afectare extraarticulară se preferă administrarea sistemică sub formă de puls-terapie sau oral în cure scurte (2, 7).

Droguri modificatoare de boală (DMARDs)

DMARDs-urile convenționale sunt recomandate pentru formele cronice de ARe. Cel mai utilizat DMARD eficient în formele periferice este SSZ în doză de 2-3g/zi; este utilă şi în cazul pacienților cu ARe şi infecție HIV (2, 7).

Metotrexatul administrat în doză de 7,5-20mg/săptămână se recomandă în cazul afectării articulare severe sau în cazul lipsei de răspuns la SSZ (7).

Terapia biologică

Este rar recomandată în tratamentul ARe. Dintre agenții biologici şi-au dovedit eficiența blocanții de TNFα şi Tocilizumabul (3).

Tratamentul infecției trigger

Antibioterapia este necesară dacă infecția persistă. Se folosesc fluorochinolonele (Ciprofloxacina în doze de 500mg x2/zi, 10 zile) pentru infecțiile enterale şi pentru infecțiile genitourinare sunt recomandate Doxiciclina (100mg/zi), azitromicina (500mg/zi, 3 zile), cu tratarea concomitentă a partenerului sexual (4, 7).

Tratamentul manifestărilor extra-articulare

Apariția manifestărilor extra-articulare necesită colaborarea cu medicul specialist dermatolog, oftalmolog, cardiolog, etc.

4.3.8. Evoluție şi prognostic

Cele mai frecvente forme de boală sunt autolimitate, însă la 15-50% din pacienți există recurențe ale manifestărilor oculare, cutaneo-mucoase şi artritei.

Factori precum: reinfecția, coxita, VSH>30mm/h, dactilita, răspunsul nefavorabil la AINS, HLA B27 pozitiv, talalgia sunt asociați cu un prognostic negativ (2).

Bibliografie selectivă:

1. Inman R., Stone M. Reactive arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1103-1112.
2. Meehan R. Reiter's syndrome and reactive arthritides. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002,269-275.
3. Gaston J. Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1221-1231.
4. Repo M., Repo H. Reactive arthritis: clinical features and treatment. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1113-1120.
5. Schiellerup P, Krogfelt KA, Locht H. A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA-B27. J Rheumatol 2008; 35:480-487.
6. Repo M., Dijkmans B., Eklund K. Infection and arthritis. In: Bijlsma J. Editor. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. 1st Ed. BMJ Publishing Group Ltd. 2009, 166-173.
7. Constantinescu C. Artrita Reactivă. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 293-298.
8. Roşu A., Ciurea P. Artrita Reactivă. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 310-322.
9. Yu D.T., Sieper J., Romain P. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). In: UpToDate, Last update: Aug 7, 2013.

4.4. | ARTRITELE DIN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Spondiloartritele enteropatice sunt afecțiuni caracterizate prin artrite periferice şi afectare axială de tip inflamator ce însoțesc bolile inflamatorii intestinale (BII): boala Crohn sau colita ulcerativă (1).

Există şi alte boli intestinale însoțite de afectare articulară ce nu prezintă caracteristici tipice grupului spondiloartritelor (afectare axială, asocierea cu HLA B27), precum: boala Whipple, boala celiacă, by-pass-ul intestinal (1, 2).

4.4.1. Epidemiologie

Afectarea articulară se întâlneşte la 9-53% din pacienții cu boli inflamatorii intestinale, distribuția pe sexe fiind egală (2).

4.4.2. Etiopatogenie

În ceea ce priveşte *susceptibilitatea genetică*, HLA B27 se asociază frecvent cu forma axială (55-70%), afectarea periferică de tip I se asociază cu HLA DR1, iar cea de tip II cu HLA DR4 (3, 4).

Factorii de mediu

Microorganismele intestinale sau provenite din dietă declanşează la persoane cu o anumită susceptibilitate genetică inflamația mucoasei intestinale, formarea de Ig A secretorie, creşterea permeabilității mucoasei şi trecerea în circulație a agentului infecțios. Are loc activarea limfocitelor T care împreună cu structurile microbiene formează complexe imune circulante ce se localizează la nivel articular determinând sinovita (5).

4.4.3. Tablou clinic

Include manifestări articulare periferice şi axiale asociate cu manifestări digestive şi extra-articulare.

Afectarea articulară

Afectarea articulară periferică (tabel 4.4.1) apare la 5-15% dintre pacienți fiind mai frecventă în boala Crohn decât în colita ulcerativă şi cuprinde două forme distincte: artrita de tip I şi tip II (3, 5).

Tabel 4.4.1. *Caracteristicile formelor de artrită periferică*

Caracteristici	Artrita de tip I (< 5 articulații)	Artrita de tip II (> 5 articulații)
Implicarea articulară	Mono/oligoarticulară (frecvent genunchi)	Poliarticulară (frecvent MCF)
	Acută	Cronică
	Asimetrică	Simetrică
	Migratorie	Aditivă
Manifestări extraarticulare asociate	Eritem nodos, uveita	Uveita
Asocierea cu activitatea BII	Prezentă	Absentă

Pacienții cu forme severe de boală Crohn complicate cu abcese, fistule dezvoltă frecvent artrită periferică comparativ cu cei cu forme de boală limitate. Artrita din BII este nedistructivă, reversibilă, uneori erozivă (5).

Activitatea BII este în relație cu gradul de afectare articulară, mai ales în cazul colitei ulcerative, fapt susținut prin remiterea simptomatologiei articulare după efectuarea colectomiei. Tratamentul chirurgical nu aduce aceleaşi beneficii în cazul bolii Crohn (1).

Afectarea axială este prezentă în ambele BII, apare la 10-20% din cazuri, poate însoți afectarea articulară periferică de tip I, fiind asociată cu HLA B27 pozitiv. Afectarea axială include apariția sacroiliitei la 15% din cazuri. Din punct de vedere al manifestărilor clinice axiale se observă asemănarea cu SA (3, 5).

Simptomatologia la nivelul coloanei vertebrale poate fi uşoară sau absentă şi nu se corelează cu simptomatologia intestinală. Manifestările axiale pot precede boala Crohn sau colita ulcerativă, iar tratamentul chirurgical al acestora nu influențează evoluția afectării axiale (1, 3, 5).

Manifestările extra-articulare:

- **cutaneo-mucoase**: pioderma gangrenosum rar întâlnită este o leziune ulcerativă, dureroasă, severă; eritemul nodos (este autolimitat, asociat cu colita ulcerativă activă); ulcerații orale aftoase (se asociază mai frecvent cu boala Crohn şi reflectă activitatea bolii)
- **oculare**: uveita acută anterioară, caracteristică grupului spondiloartritelor este de obicei unilaterală, recurentă, cu tendință la cronicizare)
- **afectare hepatică**: colangita sclerozantă la 5% din cazurile cu colită ulcerativă şi boală Crohn, ce poate evolua spre fibroză hepatică (1, 3, 5, 6).

4.4.4. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Hematologic: anemie cronică de cauză inflamatorie, anemie feriprivă (ca urmare a pierderilor sangvine intestinale), leucocitoză, trombocitoză (1).

Sindromul inflamator: valorile crescute ale VSH şi CRP sunt corelate cu activitatea bolii (1).

Sindromul imunologic: FR este negativ, anticorpi pANCA sunt pozitivi la 50% din pacienții cu colită ulcerativă. HLA B27 este pozitiv la pacienții cu afectare axială într-un procent mai mic decât la cei cu SA (1, 6).

Lichidul sinovial este inflamator cu număr crescut de leucocite cu predominanța neutrofilelor (3).

b. Investigații imagistice

Radiografia convențională

La nivelul articulațiilor sacroiliace modificările obiectivate pot fi de sacroiliită uni sau bilaterală. La nivelul coloanei vertebrale se pot evidenția sindesmofite. În formele periferice de obicei nu se descriu modificări radiologice, dar în formele cu afectare coxo-femurală radiografic se pot evidenția modificări distructive (1,3).

Imagistica prin rezonanță magnetică şi **computer tomografia** decelează leziunile articulare precoce (4).

Investigațiile endoscopice şi histo-patologice sunt efectuate pentru evaluarea afectării digestive. Cancerul colorectal reprezintă o complicație majoră a BII (5).

4.4.5. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se face pe baza criteriilor utile în orientarea diagnosticului spondiloartritelor. Deoarece nu există teste de laborator specifice pentru diagnostic, afectarea articulară putând precede boala intestinală, elementele clinice sunt importante pentru stabilirea diagnosticului (3,5).

4.4.6. Diagnostic diferențial

Artritele din BII impun diagnosticul diferențial cu:

- celelalte spondiloartrite (SA, artrita reactivă);
- alte artropatii enteropatice: boala Whipple, boala celiacă, artrita post by-pass intestinal;
- boala Behcet, boli parazitare.

4.4.7. Tratament

Se urmăreşte ameliorarea simptomatologiei articulare şi intestinale, conduita terapeutică fiind monitorizată atât de reumatolog cât şi de gastroenterolog.

Principalele opțiuni terapeutice sunt:

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) sunt folosite ca tratament simptomatic, reducând durerea articulară atât în formele periferice cât şi axiale. Pot agrava manifestările intestinale (cresc riscul de sângerare) motiv pentru care administrarea lor necesită monitorizare atentă (5, 6).

Glucocorticoizii se indică intraarticular în cazurile artritelor periferice persistente, iar administrarea sistemică este recomandată în tratamentul BII şi în afectarea articulară periferică. De asemenea, corticoizii au indicație şi în tratamentul uveitei.

Sulfasalazina este utilizată în doze de 3 până la 4g/zi şi se indică în formele de afectare articulară periferică având efect şi pe inflamația intestinală din boala Crohn şi colita ulcerativă.

Mesalazina are indicație pentru tratamentul colitei ulcerative (3, 4).

Alte opțiuni terapeutice, în cazurile severe neresponsive la AINS, SSZ, glucocorticoizi pot fi:

- **Metotrexat** în doză de 7,5-25 mg/săptămână, în asociere cu acid folic, necesită monitorizare a funcției hepatice;

- Azatioprina are eficacitate atât în colita ulcerativă cât şi în boala Crohn (3, 5).

Terapia biologică

Agenții anti TNFα precum:

- **Infliximabul** este eficient pentru afectarea articulară (periferică şi axială) şi cea intestinală (mai ales în boala Crohn);
- **Adalimumabul** prezintă eficacitate dovedită de studiile clinice;
- **Etanerceptul** controlează afectarea articulară (periferică şi axială) , dar fără efect pe afectarea intestinală (5).

Altă țintă terapeutică aflată în studii clinice este IFNγ **(fontolizumab)** (5).

Bibliografie selectivă:

1. Inman R. Reactive and Enteropathic Arthritis. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 217-223.
2. Schur P., Sieper J., Romain P. Arthritis associated with gastrointestinal disease. In: UpToDate, Last update: Jun 13, 2013.
3. Constantinescu C.L. Artritele din bolile inflamatorii intestinale. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie ediția a 2-a revizuită, Ed. Amaltea, 2006, 308-311.
4. Roşu A., Ciurea P. Artritele enteropatice. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 346-352.
5. Wollheim F., Ronneberger M. Enteropathic Arthritis In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1251-1268.
6. West S. Rheumatic manifestations of gastrointestinal and hepatobiliary diseases. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley&Belfus, 2002, 261-265.
7. Gaston J. Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1221-1231.

4.5. | SPONDILOARTRITE NEDIFERENȚIATE

Pacienții care nu întrunesc criteriile de diagnostic pentru: spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artrita reactivă şi artrita din bolile inflamatorii intestinale, dar care prezintă caracteristicile comune grupului spondiloartritelor (de exemplu: Criteriile ESSG, ASAS) sunt încadrați sub diagnosticul („provizoriu") de *Spondiloartrită nediferențiată.* Pe parcursul evoluției aceşti pacienți vor dezvolta elemente clinice şi paraclinice ce vor permite orientarea către una din formele de spondiloartrită.

Tratamentul este ghidat în funcție de predominanța manifestărilor clinice (artrite periferice sau afectare axială) beneficiind de aceleaşi opțiuni terapeutice aplicate în cadrul celorlalte spondiloartrite (1).

Bibliografie selectivă:

1. Gaston J. Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1221-1231.

5 LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) reprezintă afecțiunea inflamatorie cronică ce se caracterizează printr-o activitate exagerată a sistemului imun determinând formarea de autoanticorpi cu apariția inflamației şi distrucției tisulare multisistemice.

LES este o afecțiune autoimună complexă, adesea cu potențial sever cu evoluție ondulantă grevată de episoadele de acutizare ca urmare a bulversării imune cu formarea de autoanticorpi caracteristici - anticorpii antinucleari (ANA). Principalele manifestări sunt descrise la nivel cutanat (rash malar), musculo-scheletal (mialgii, artrita), hematologic (citopenie), renal (glomerulonefrita) (1, 2).

5.1. Epidemiologie

LES are o incidență maximă între 15 şi 45 ani, dar poate debuta la orice vârstă. Raportul femei:bărbați este de 10-15:1 însă variază în funcție de vârstă (peste 64 de ani raport F:B-3:1; debutul<16 ani 8:1). Predominanța la sexul feminin sugerează importanța factorilor hormonali în dezvoltarea bolii, însă bărbații pot prezenta forme mai agresive. De asemenea există o frecvență crescută de apariție a bolii la rasa neagră (2, 3, 4).

5.2. Etiopatogenie

Etiologia LES este incomplet elucidată, în apariția bolii fiind incriminați o serie de factori: genetici, hormonali, de mediu şi imuni.

Factorii genetici dețin un rol important în declanşarea LES, ceea ce reiese din studiile efectuate pe gemeni şi agregarea familială. La gemenii monozigoți riscul de dezvoltare a bolii este de aproximativ 57% comparativ cu gemenii dizigoți (1). Existența susceptibilității genetice este susținută şi de prezența altor afecțiuni autoimune (tiroidita autoimună, anemia hemolitică, purpura trombocitopenică idiopatică) la rudele de gradul I şi II ale pacienților cu LES (1, 5).

LES este asociat cu un determinism multigenic, însă corelația cu genele complexului major de histocompatibilitate (MHC) de pe brațul scurt al cromozomului 6, prezintă o importanță aparte în dezvoltarea procesului autoimun din LES (5, 6).

Studiile clinice au dovedit asocierea anumitor haplotipuri ale HLA DR (DR2 şi DR3), DQ (DQ6), B8, componente ale sistemului complement (C2 si C4) cu diverse manifestări clinice şi imunologice (1, 6).

Alte gene implicate mai sunt: C1q, gena receptorului Fcγ. Studiile efectuate pe modele de şoareci (NZB/NZW) demonstrează inducerea anomaliilor imunologice la aceştia prin apariția anticorpilor (Ac) ANA, anti ADN dublu catenar şi nefrita lupică (6, 7).

Factorii de mediu ce pot fi implicați în apariția LES sunt:

- razele ultraviolete (UV) prin inducerea distrucției keratinocitelor pot declanşa fenomene autoimune, astfel justificându-se apariția sau exacerbarea manifestărilor clinice după expunerea la soare;
- infecțiile atât virale cât şi bacteriene: Ac anti virusul Epstein-Barr sunt prezenți în serul pacienților cu LES; triggerii bacterieni (ADN bacterian, lipopolizaharide membranare, endotoxine) au fost descrişi ca factori ce pot induce un răspuns imun exagerat;
- medicamente ce pot duce la apariția manifestărilor de LES sau fenomene „lupus-like": hidralazina, procainamida, izoniazida, clorpromazina, metildopa, penicilamina, minociclina, inhibitori de TNFα, Interferon α, hidantoina;
- alți factori de mediu posibili: nutriționali (alimentația bogată în grăsimi saturate, deficiența de vitamina D), implantul de silicon, fumatul (1, 2, 8).

Factorii hormonali: predominanța bolii la femei este susținută de nivelul crescut al estrogenilor, prolactinei, iar dihidroepiandrosteronul are valori scăzute la pacienții cu LES. Anticoncepționalele şi terapia de substituție hormonală cresc riscul de dezvoltare al LES la femeile cu o anumită susceptibilitate genetică (2).

Patogenie

Factorii imuni

Limfocitele T şi B, monocitele, macrofagele şi neutrofilele au activitate crescută, determinând producerea de autoanticorpi la pacienții cu LES. Limfocitele T CD4+ dețin rol important în patogenie prin stimularea diferențierii limfocitelor B şi hiperactivitatea lor ce duce la apariția unei hiperglobulinemii şi producerea de autoanticorpi atât împotriva celulelor self, cât şi non-self. Alte structuri implicate în procesul imunopatogenic de diferențiere a limfocitelor B sunt: BAFF/BlyS, IL-10, IL-21 ce reprezintă actuale ținte terapeutice. Există studii ce au demonstrat că blocarea BAFF/BlyS are efect terapeutic benefic (1, 5, 9).

Rolul central în apariția manifestărilor din LES îl deține formarea de autoanticorpi. Principalii anticorpi sunt cei îndreptați împotriva structurilor din nucleul celulelor denumiți anticorpi antinucleari-ANA (prezenți la peste 95% din pacienți) (5):

- anticorpi anti ADN dublu catenari (Ac anti ADNdc) sunt cei mai specifici pentru diagnostic fiind corelați cu activitatea bolii (4);
- anticorpi anti histone sunt asociați cu LES indus de medicamente;
- Ac anti cromatină;
- anticorpi anti structuri ARN şi ribonucleoproteine sunt anticorpii anti Smith (Ac anti Sm), descrişi doar în LES, Ac anti RNP, Ac anti Ro/SS-A, Ac anti La/SS-B
- Ac anti proteină P ribozomală (4,10).

Există şi anticorpi îndreptați împotriva fosfolipidelor membranare – anticorpii anti fosfolipidici (anticoagulant lupic, anti cardiolipină şi anti β2-glicoproteina I) (11).

Autoanticorpii din LES participă la apariția leziunilor de la nivelul diverselor organe prin formarea de complexe imune (prin reacție imună de tip III) sau prin acțiunea directă a acestor anticorpi (prin reacție citotoxică-tip II) (11).

Modificările patogenice secundare depunerii complexelor imune circulante, dar şi a formării complexelor imune *in situ* în special la nivel renal, cutanat, vascular, sistem nervos determină fenomene inflamatorii ca urmare a activării sistemului complement. Prin acțiunea directă a autoanticorpilor asupra hematiilor, trombocitelor, leucocitelor prin citotoxicitate este indusă distrucția acestora (5, 11).

5.3. Anatomie patologică

Afectarea cutanată constă în apariția de modificări inflamatorii la nivelul joncțiunii dermo-epidermice (infiltrate limfoproliferative, depunere de Ig G, componente ale complementului), inițial are loc degenerescența membranei bazale, ulterior elemente de hiperkeratoză prin cronicizare, la nivel dermic pot apărea leziuni nodulare (paniculita lupică) (11, 12).

Leziunea vasculară include injuria atât la nivelul arterelor mici, arteriole cât şi a venulelor unde apar modificări inflamatorii ca urmare a depunerii de complexe imune precum: infiltrat perivascular cu mononucleare şi necroză fibrinoidă (11, 12).

Endocardita Libman-Sacks (endocardita verucoasă nebacteriană) se caracterizează prin prezența de mici vegetații nebacteriene ce conțin fibrină, trombi, complexe imune şi infiltrat inflamator, localizate la nivelul valvelor, mai ales cea mitrală. De asemenea pot fi afectate pericardul (serozita) şi miocardul (miocardita) (5, 11, 12).

Afectarea renală poate interesa glomerulul, tubii, interstițiul sau vasele şi este frecvent întâlnită în LES. Leziunile se caracterizează din punct de vedere patogenic prin depunerea de complexe imune circulante *in situ* (depozite predominant de IgG, dar şi IgA, IgM, şi de complement - în special C1, C3). În funcție de locul de apariție al modificărilor la nivelul glomerulului: mezangiu,

subendotelial sau subepitelial, a fost elaborată Clasificarea OMS a nefritei lupice (tabel 5.1) pe baza datelor obținute în urma studierii microscopice a biopsiilor (5, 11, 12).

Tabel 5.1. *Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății a Nefritei lupice (2004)*

Clasa	Descriere
Clasa I	Nefrita lupică mezangială minimă
Clasa II	Nefrita lupică mezangială proliferativă
Clasa III	Nefrita lupică focală
Clasa IV	Nefrita lupică difuză (segmentară sau globală)
Clasa V	Nefrita lupică membranoasă
Clasa VI	Scleroză glomerulară avansată

O caracteristică histopatologică a LES este formarea **corpilor hematoxilinici** ce conțin structuri rezultate din apoptoza celulară (resturi citoplasmatice şi cromatină). Pot fi evidențiați prin colorația hematoxilin-eozină fiind întâlniți cel mai frecvent la nivel glomerular şi endocardic, dar pot fi descrişi în aproape orice organ.

Modificările morfopatologice la nivelul sistemului nervos central sunt secundare vasculitei ca urmare a depunerii de complexe imune sau prin tromboze ale vaselor mici intracraniene cu apariția de infarcte şi hemoragii (5, 12).

Leziunile organelor limfoide constau în hiperplazie foliculară; clinic se pot evidenția adenopatii şi splenomegalie ce impun diferențierea de sindroame limfoproliferative (12).

Afectarea pulmonară se caracterizează prin leziuni inflamatorii ce determină edem alveolar, hemoragii şi alveolită (pneumonita lupică acută) ce poate evolua spre fibroză interstițială şi infiltrat interstițial limfocitar (pneumonita lupică cronică); pleura este de asemenea interesată de procesul inflamator prin apariția de pleurezii (12).

Afectarea articulară reprezintă o manifestare frecventă în LES şi constă în apariția unei sinovite exudative, nedistructive.

5.4. Tablou clinic

LES este o boală inflamatorie cronică cu afectare multisistemică ce poate determina un tablou clinic polimorf ("boala cu o mie de fețe").

Manifestările sistemice cuprind semne şi simptome nespecifice: astenie, scădere ponderală, alterarea stării generale, inapetență, febră. Pot apare la debut sau în contextul recăderilor sau complicațiilor.

Afectarea mucocutanată

Afectarea cutanată este foarte frecventă în LES, fiind descrise o serie de manifestări tegumentare ce au fost clasificate de Gilliam şi colaboratorii în: leziuni specifice (acute, subacute şi cronice) (tabel 5.2) şi nespecifice (3, 13, 14, 15).

Tabel 5.2. *Clasificarea Gilliam a leziunilor cutanate specifice asociate LES*

Acute
Localizate Generalizate
Subacute
Anulare/policiclice Papulo-scuamoase
Cronice
Lupus discoid (localizat sau generalizat) Lupus discoid hipertrofic (verucos) Paniculita lupică (lupus profundus) Lupus al mucoaselor Lupus tumidus Lupus interesând extremitățile-aspect "chilblain"(degerătură) Overlap Lupus discoid/lichen plan

Fotosensibilitatea este reacția cutanată la expunerea la raze ultraviolete, prezentă la peste 50% din pacienți, putând determina apariția sau exacerbarea leziunilor din LES (13).

Leziuni cutanate specifice

Leziunea cutanată acută localizată caracteristică LES este reprezentată de *rash-ul malar* sau "*eritemul în fluture*", caracterizat prin apariția unei leziuni eritematoase maculare sau papuloase, confluente ce poate forma plăci, tipic localizată pe regiunea malară şi piramida nazală în mod simetric, respectând şanțul nazo-labial. Eritemul malar trebuie diferențiat de: dermatita seboreică, acneea rozacee, dermatita atopică, uneori fiind necesară biopsia cutanată (3,16).

Leziunile eritematoase se pot *generaliza* cuprinzând şi alte regiuni ale corpului expuse la soare, în formele severe determinând leziuni buloase extinse (lupus bulos) (figura 5.1).

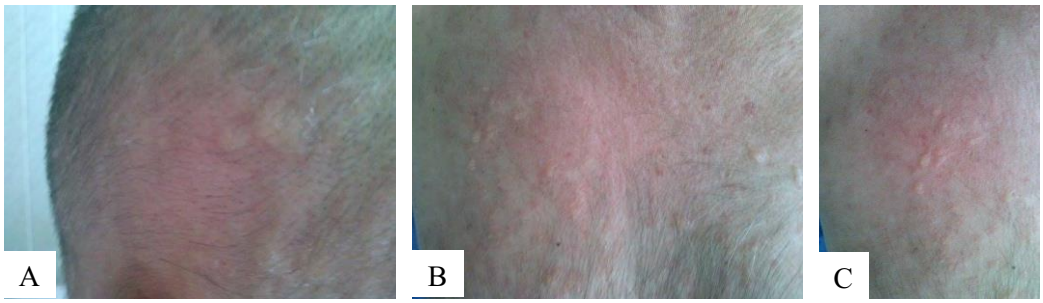


Figura 5.1. *Lupus bulos: scalp (A) şi torace anterior (B, C).*

Leziunile cutanate acute se vindecă fără cicatrici.

Leziuni cutanate subacute pot fi eritematoase sau papulo-scuamoase, cu formă anulară sau policiclică, distribuite la nivelul toracelui, regiunea

externă a brațelor, se vindecă fără cicatrici şi sunt asociate frecvent cu titruri crescute ale Ac anti Ro (4, 16).

Cea mai frecventă afectare cutanată cronică este leziunea discoidă, fiind descrisă atât ca manifestare în cadrul lupusului eritematos sistemic, cât şi ca entitate dermatologică, lupus discoid. Este caracterizată prin plăci sau placarde eritematoase: reliefate, aderente, indurate, bine delimitate, cu centrul atrofic şi obstrucția foliculilor piloşi, ce se vindecă cu cicatrici hipopigmentate. Leziunile discoide se pot descrie la nivelul: feței, scalpului (figura 5.2) (determinând alopecie permanentă), urechilor, gâtului, toracelui şi brațelor. Leziunile discoide pot fi localizate (la nivelul extremității cefalice și gâtului) sau generalizate.

Figura 5.2. *Lupus discoid - scalp*

Leziuni cutanate non-specifice

Vasculita (figura 5.3) poate să prezinte următoarele aspecte: purpură palpabilă, livedo reticularis, ulcerații la nivelul degetelor, eritem periunghial şi la nivelul eminențelor tenare şi hipotenare, fenomen Raynaud (3).

Figura 5.3. *Vasculită lupică*

Alopecia poate fi:

1. Difuză: apare în formele active de LES, secundară leziunilor acute sau subacute, fiind reversibilă;

2. Localizată: însoţeşte leziunea discoidă, pierderea părului fiind permanentă.
3. Secundară medicaţiei imunosupresoare (ciclofosfamidă, corticoterapiei) - determină alopecie difuză, reversibilă după întreruperea tratamentului.

Părul este uscat, friabil, se rupe la mică distanţă de la emergenţă ("telogen effluvium") (4, 11).

Alte leziuni cutanate nespecifice întâlnite în LES sunt leziuni urticariene, veziculo-buloase.

Afectarea mucoaselor se caracterizează prin apariţia de leziuni ulcerative, nedureroase, la nivelul mucoasei orale.

Afectarea musculoscheletală

Manifestările articulare constau în artralgii sau artrite, frecvent întâlnite la pacienţii cu LES (90%). Artrita interesează articulaţiile mici ale mâinilor (IFP, MCF, RCC) în mod simetric, genunchii, fiind neerozivă şi reversibilă.

În LES pot apărea deformări reversibile ale mâinilor secundare laxităţii capsulo-ligamentare şi tendoanelor ce determină subluxaţii articulare (degete "în gât de lebădă", deviaţie ulnară a degetelor), aspect denumit **artropatie Jaccoud.** Aceste modificări pot fi prezente şi la nivelul picioarelor (hallux valgus, degete în "ciocan") (3, 4, 13).

Pot exista cazuri rare de artrită erozivă asociate cu deformări articulare asemănătoare celor din PR, serologic putând fi asociate cu FR pozitiv, purtând denumirea de **"rhupus"** (13).

Afectarea musculară se poate manifesta prin:

- mialgie frecvent întâlnită;
- miozita poate fi descrisă în cadrul LES sau secundară medicaţiei (glucocorticoizi, hidroxiclorochină, statine) (3).

Necroza aseptică este rar întâlnită în LES şi poate fi secundară corticoterapiei sau leziunilor vasculitice, afectând cel mai frecvent capul femural. Osteonecroza aseptică de cap femural poate fi diagnosticată precoce prin examen RMN (3, 17).

Afectarea renală

Nefrita lupică (NL) reprezintă o manifestare cu potenţial sever, fiind o cauză ce duce la creşterea morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu LES (3,18). Apare de obicei în primii 2 ani de evoluţie a bolii. Clinic poate fi asimptomatică sau poate determina multiple manifestări (urina spumoasă, HTA, edeme ale extremităţilor), în evoluţie determinând sindrom nefrotic până la boală cronică de rinichi terminală.

Cele mai frecvente modificări ale examenului sumar de urină sunt: proteinuria, cilindruria, hematuria, iar biochimic creşteri ale creatininei serice (3).

Tabel 5.3. Clasificarea nefritei lupice ISN/RPS 2003 (International Societyof Nephrology/Renal Pathology Society)

<table>
<tr><th>Clasa NL</th><th colspan="2">Aspect histopatologic</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Clasa I</td><td colspan="2">NL mezangială minimă</td></tr>
<tr><td colspan="2">- glomeruli normali;
- minime depozite de complexe imune vizibile prin imuno-fluorescență.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Clasa II</td><td colspan="2">NL mezangială proliferativă</td></tr>
<tr><td colspan="2">- hipercelularitate mezangială minimă în microscopie optică;
- depunere de CI în mezangiu în IF/ME;
- depunere de depozite subepitelial sau subendotelial vizibile prin IF și ME.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Clasa III</td><td colspan="2">NL focală</td></tr>
<tr><td colspan="2">-GN cu leziuni active și/sau inactive focale, segmentale sau globale endo sau extracapilare, (afectează<50% din glomeruli);
- depozite de CI subendoteliale;
Clasa III (A): leziuni active - NL cu leziuni focale proliferative
Clasa III (A/C): leziuni active/cronice - NL focală proliferativă și sclerozantă
Clasa III (C): leziuni cronice inactive – NL sclerozantă focală</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Clasa IV</td><td colspan="2">NL difuză (segmentală sau globală)</td></tr>
<tr><td colspan="2">-GN cu leziuni active și/sau inactive difuze, segmentale sau globale endo sau extracapilare (afectează ≥50% din glomeruli)
- depozite de CI dispuse difuz subendotelial</td></tr>
<tr><td>(IV-S) NL segmentală
-≥50% din glomeruli afectați au leziune segmentală*;
*leziunea segmentală definește implicarea a ≥50% din suprafața unui glomerul.
Clasa IV-S(A)- leziuni active: NL proliferativă segmentală difuză.
Clasa IV-S (A/C)- leziuni active/cronice: NL sclerozantă și proliferativă segmentală difuză
Clasa IV-S (C)- leziuni cronice inactive: NL sclerozantă segmentală difuză.</td><td>(IV-G) NL globală
-≥50% din glomeruli afectați au leziune globală;
Clasa IV-G(A)- leziuni active: NL proliferativă globală difuză
Clasa IV-G(A/C)- leziuni active/cronice: NL sclerozantă și proliferativă globală difuză.
Clasa IV-G (C)- leziuni cronice inactive: NL sclerozantă globală difuză.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Clasa V</td><td colspan="2">NL membranoasă</td></tr>
<tr><td colspan="2">- depozite imune subepiteliale segmentale sau globale, sau sechele morfologice ale acestora evidențiate în MO, ME sau IF;
- se pot descrie în asociere cu modificări ale clasei III sau IV.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Clasa VI</td><td colspan="2">Scleroză glomerulară avansată</td></tr>
<tr><td colspan="2">-≥90% din glomeruli sclerozați</td></tr>
</table>

NL- nefrita lupică, CI-complexe imune, IF-imunofluorescență, MO- miscroscopie optică, ME-microscopie electronică, GN-glomerulonefrită.

Nefrita lupică poate implica atât glomerulii, cât şi leziuni tubulo-interstiţiale (leziuni inflamatorii, fibroză) şi vasculare (tromboză de arteră sau venă renală și microangiopatie trombotică asociate cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici; vasculita necrozantă a vaselor mici intrarenale) (3, 13).

Afectarea glomerulară a fost clasificată în funcție de modificările histologice în 6 clase de către International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), descrise în tabelul 5.3 (3, 19, 20). Manifestările clinice și biochimice ale NL sunt în concordanță cu gradul afectării glomerulare (tabel 5.4) (3, 11).

Tabel 5.4. *Aspecte clinice și biochimice*

Histologic	Clinic și biochimice	Prognostic	Tratament imunosupresor
NL mezangială	- hematurie microscopică, proteinurie (<1g/zi), rar poate apărea sindrom nefrotic, HTA, insuficiență renală;	Excelent	NU
NL focală	- hematurie microscopică, proteinurie (<2g/zi), adesea apare sindrom nefrotic, HTA și insuficiență renală;	Moderat	DA
NL difuză	- sindrom nefrotic, HTA și insuficiență renală frecvente;	Scăzut	DA
NL membranoasă	- de obicei sindrom nefrotic;	Moderat	DA
NL sclerozantă	- insuficiență renală cronică și HTA.	Scăzut	NU

Biopsia renală deține un rol central în clasificarea NL și în stabilirea prognosticului. Pe baza analizei biopsiilor renale ale pacienților cu LES, au fost elaborați următorii indici de activitate și cronicitate a NL:

- indici de activitate:
  - proliferare celulară endocapilară;
  - semilune celulare („crescent" celular);
  - trombi hialini;
  - infiltrat inflamator interstițial sau glomerular;
  - caryorrhexis (corpii hematoxilinici);
  - anse capilare cu aspect de sârmă („wireloops").
- indici de cronicitate:
  - scleroză glomerulară;
  - semilune fibroase;
  - fibroză interstițială;
  - atrofie tubulară.

Fiecare parametru de activitate și cronicitate este notat cu un punctaj de la 0 la 3 în funcție de severitate (0-absent, 3-sever) obținându-se un scor ce decide conduita terapeutică:

- scor de activitate crescut (maxim 24) impune inițierea terapiei imunosupresoare, leziunile fiind de regulă reversibile;
- scor de cronicitate crescut are o semnificație prognostică negativă (maxim 12), leziunile sunt ireversibile (4, 19).

Afectarea seroaselor

Pleurezia cel mai frecvent este bilaterală, în cantitate mică, rar poate fi masivă (impune diagnostic diferențial cu epanșamentele pleurale de cauze infecțioase necesitând efectuarea toracocentezei înaintea stabilirii tratamentului) (13,21).

Pericardita reprezintă cea mai frecventă manifestare cardiacă și poate fi prezentă la peste 50% din cazuri. De cele mai multe ori este asimptomatică, în cantitate mică, diagnosticată ecocardiografic, fiind asociată pleureziei. Poate determina modificări ECG de tipul supradenivelare de segment ST nesistematizată (13, 22).

Peritonita reprezintă 30% din serozitele prezente la pacienții cu LES, rar evoluând spre ascită. Clinic: durere abdominală, grețuri, vărsături (11).

Afectarea pulmonară

Include modificări ale parenchimului și pleurei specifice LES, dar și modificări secundare terapiei imunosupresive, infecții (tuberculoză, fungice, virale, *Pneumocystis carinii*).

Pneumonita acută lupică poate determina clinic: febră, dispnee, tuse, hemoptizie, astfel fiind necesară excluderea unui episod infecțios sau tromboembolismul pulmonar pe baza: radiografiei toracice, ecocardiografiei, bronhoscopiei cu lavaj bronhoalveolar.

Pneumonita cronică lupică determină fibroză interstițială, ce se poate manifesta prin: tuse neproductivă, dispnee de efort, durere de tip pleuritic.

Alte manifestări pulmonare descrise în LES sunt: hipertensiune arterială pulmonară, embolism pulmonar (în special la pacienții cu sindrom antifosfolipidic), hemoragia alveolară difuză (3, 11, 20).

Afectarea cardiovasculară

Miocardita trebuie luată în discuție în prezența unei tahicardii, tulburări de ritm sau de conducere sau a cardiomegaliei fără alte cauze.

Endocardita verucoasă Libman-Sacks frecvent interesează valvele mitrală și aortică, determinând apariția de sufluri, fiind diagnosticată ecocardiografic (transtoracică sau transesofagiană). Endocardita Libman-Sacks este frecvent asociată cu sindromul antifosfolipidic.

Trombozele arteriale și venoase sunt asociate sindromului anticorpilor antifosfolipidici.

Ateroscleroza accelerată și afectarea coronariană reprezintă o cauză semnificativă de mortalitate și evenimente cardiovasculare fatale în LES. Riscul

de deces prin infarct miocardic acut este de aproximativ 10 ori mai mare față de populația de aceeași vârstă și sex, studiile necroptice demonstrând prezența aterosclerozei coronariene severe la peste 40% din pacienții cu LES (23, 24).

Riscul cardiovascular în LES este potențat de procesul inflamator și autoimun ce determină disfuncție endotelială. Dislipidemia secundară afectării renale sau determinată de corticoterapie, împreună cu disfuncția endotelială și factorii de risc tradiționali conduc la accelerarea procesului aterosclerotic.

Afectarea neuropsihiatrică

Manifestările neuropsihiatrice din LES sunt secundare atât afectării sistemului nervos central și periferic (tabel 5.5), cât și tulburărilor psihiatrice, având ca substrat patogenic vasculita, titruri crescute ale anticorpilor anti-fosfolipidici și prezența unor autoanticorpi specifici, Ac anti proteina P ribozomală (20, 26).

Lupusul neuropsihiatric prezintă multiple manifestări clinice, unele având potențial sever (accident vascular cerebral, convulsii, mielopatie), precum și anomalii subtile (tulburări de dispoziție, disfuncție cognitivă) (25, 26, 27).

Cele mai frecvente manifestări sunt:

- cefalee severă, cu caracter migrenos;
- tulburările psihiatrice;
- disfuncția cognitivă (13).

De menționat necesitatea diagnosticului diferențial al manifestărilor neurologice din cadrul LES cu cele determinate de corticoterapie (psihoza), hipertensiune sau a infecțiilor secundare imunosupresiei.

Tabel 5.5. *Clasificarea ACR a sindroamelor neuropsihiatrice în LES*

Sistem nervos central	Sistem nervos periferic
Meningita aseptică	Sindrom Guillain-Barré
Boala cerebrovasculară	Disfuncție autonomă
Sindroame demielinizante	Mononevrită multiplex
Cefalee	Miastenia gravis
Tulburări de kinetică	Afectarea nervilor cranieni
Mielopatie	Afectarea plexurilor
Convulsii	Polineuropatie
Stare acută confuzională	
Tulburări anxioase	
Disfuncție cognitivă	
Tulburări de dispoziție	
Psihoză	

Afectarea gastrointestinală și hepatică

Pacienții pot acuza: dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, simptomatologie determinată de: vasculita mezenterică, pancreatită sau peritonită.

Valori crescute ale transaminazelor sunt evidențiate în formele active de boală sau secundare medicației (AINS, azatioprină, metotrexat). Hepatita lupică necesită diferențierea de hepatita autoimună și de ciroza biliară primitivă prin efectuarea biopsiei hepatice și a determinărilor imunologice (28).

Sindromul Budd-Chiari poate fi prezent la pacienții ce asociază sindromul anticorpilor antifosfolipidici (3, 23).

Alte manifestări:

- Oculare: sclerită și episclerită; retinopatia lupică (secundară depunerii de complexe imune sau microtrombozelor); cataractă și glaucom, secundare corticoterapiei.
- Adenopatiile și splenomegalia.

5.5. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Hematologic se evidențiază următoarele modificări: anemie, leucopenie și trombocitopenie.

Anemia este frecvent întâlnită în LES, de obicei normocromă normocitară fiind secundară: inflamației cronice, insuficienței renale, medicației sau hemolitică.

Anemia hemolitică autoimună poate fi suspicionată la pacienții ce prezintă valori crescute ale bilirubinei indirecte, a LDH și reticulocitoză; testul Coombs pozitiv susține diagnosticul (3, 13).

Leucopenia este descrisă la aproximativ 50% din pacienții cu LES, putând fi însoțită de limfopenie și/sau neutropenie și atinge valori de până la 1500/mm^3 în LES activ. Limfopenia poate fi corelată cu prezența anticorpilor limfocitotoxici. Prezența leucocitozei este descrisă la pacienții tratați cu glucocorticoizi sau în cazul apariției unui episod infecțios (3, 11).

Trombocitopenia ușoară se decelează la peste 50% din cazuri, dar poate fi și severă. Trombocitopenia cronică se asociază cu sindromul antifosfolipidic sau cu prezența anticorpilor antitrombopoietină (3).

Sindromul inflamator

VSH și CRP nu sunt folosite în monitorizarea activității bolii, deși pacienții cu LES prezintă frecvent valori crescute ale VSH, mai ales în formele de boală activă.

Proteina C reactivă prezintă valori normale în LES, iar creșterile acesteia de obicei sunt corelate cu prezența unei infecții, dar și a unui sindrom overlap sau a unei posibile neoplazii asociate (23).

Sindromul imunologic

În LES există o multitudine de anomalii serologice (tabel 5.6), caracteristică fiind prezența autoanticorpilor, în special a anticorpilor antinucleari (ANA) îndreptați împotriva antigenelor nucleare. Anticorpii antinucleari pot fi cuantificați prin imunofluorescență indirectă și ELISA (Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay) (3, 11, 12).

Imunofluorescența indirectă reprezintă cea mai specifică metodă de detectare a ANA ce utilizează ca substrat celule epiteliale tumorale umane (HEp2). Prin această metodă la peste 95% din pacienții cu LES se detectează ANA. Există diverse pattern-uri în fluorescență în funcție de specificitatea anticorpilor față de structurile nucleare: omogenă (Ac anti histone), inelară (Ac anti ADNdc), pătată (Ac anti Sm, anti Ro și anti La), nucleolar (Ac anti protein P ribozomală) (11, 12, 29).

ANA pot fi pozitivi și în alte afecțiuni autoimune (PR, sclerodermie sistemică, polimiozită, tiroidită autoimună), precum și la persoane sănătoase mai ales la vârstnici (3).

Tabel 5.6. *Corelații clinico-imunologice în LES*

Anticorpii	**Frecvența**	**Clinic**
ANA	>90%	Nespecifici
Ac anti-ADNdc	60%	Prezintă specificitate de 95% pentru LES; Se asociază cu NL și puseele de activitate.
Ac anti-Sm	20-30%	Prezintă specificitate de 99% pentru LES; Se asociază cu NL.
Ac anti U1-RNP	30%	În LES corelați cu afectarea articulară, miozita și fenomenul Raynaud; Asociați cu Boala mixtă de țesut conjunctiv.
Ac anti Ro/ SS-A Ac anti La/ SS-B	30% 20%	În LES corelați cu fotosensibilitatea, leziuni tegumentare subacute, lupus neonatal cu bloc congenital; Asociați cu sindromul Sjogren.
Ac anti proteină P ribozomală	10-20%	Asociat cu manifestările neuropsihiatrice – mai ales psihoza.
Ac anti histone	70%	Asociat cu lupusul indus medicamentos.
Ac anti fosfolipide	30%	Asociat cu tromboze arteriale și venoase, avorturi spontane.

Sistemul complement

Componentele complementului dețin un rol important în LES prin participarea la formarea complexelor imune circulante. Hipocomplementemia se întâlnește la pacienții cu forme active de boală, în special în nefrita lupică, fiind caracterizată de scăderea fracțiilor C3, C4 și complementului hemolitic-CH50. Alte cauze de hipocomplementemie sunt: insuficiența hepatică, deficiențe congenitale ale fracțiilor C1q, C2 și C4 (3, 11).

Funcția renală

Este necesară monitorizarea funcției renale prin: examen sumar urină cu evaluarea sedimentului urinar, proteinuria din urina colectată în 24 de ore, creatinină serică, clearance de creatinină și biopsia renală.

Examenul de urină urmărește:

- Proteinuria;
- Prezența cilindrilor hematici, tubulari, granuloși și micști (sedimentul urinar activ).

- Hematuria este definită prin prezența a >5hematii/HPF.

Proteinuria persistentă >0,5 g/24 ore sau un scor dipstick 3+ sugerează prezența afectării renale (fiind unul dintre criteriile de clasificare ACR a afectării renale, alături de prezența cilindrilor). La persoanele sănătoase cantitatea normală de proteine excretate este de 150 mg/24ore.

Gold standardul de măsurare a proteinuriei este evaluarea cantitativă a proteinelor din urina colectată în 24 ore. O modalitate mai rapidă de apreciere a proteinuriei cantitativ este raportul proteinurie/creatininurie (nu este necesară colectarea urinii/24 ore, măsurarea se face din urina emisă spontan), raport utilizat mai ales ca test screening de depistare a proteinuriei, dar și de diferențiere a proteinuriei de rang nefrotic de cea non-nefrotică (3).

Creșterea creatininei serice și scăderea clearance-ului de creatinină (măsurat prin formula Cockcroft-Gault sau Modification of Diet in Renal Disease - MDRD) reprezintă alți parametri ce indică afectare renală.

Biopsia renală este recomandată la pacienții ce prezintă modificări clinice sau paraclinice ale funcției renale. Rolul biopsiei renale este:

- Stabilirea diagnosticului (criteriu de clasificare SLICC);
- Clasificarea NL conform ISN/RPS;
- Stabilirea conduitei terapeutice;
- Stabilirea prognosticului;
- Monitorizarea evoluției prin repetarea biopsiilor (3, 30, 31).

b. Investigații imagistice

Radiografia evidențiază modificările osteoarticulare la nivelul mâinilor: artropatia Jaccoud și prezența eroziunilor.

Ultrasonografia musculoscheletală este utilă în evidențierea sinovitelor. Examenul ecocardiografic identifică modificările valvulare, vegetațiile din endocardita Libman–Sacks, modificările de kinetică cardiaca şi prezența serozitei.

Ecografia abdominală este necesară în determinarea modificărilor de structură și dimensiune a rinichilor înaintea efectuării biopsiei renale (dimensiuni ale rinichilor <75% față de normal reprezintă o contraindicație relativă în efectuare biopsiei) (3, 12).

Computer tomografia se utilizează în detectarea afectării pulmonare, mai ales CT de înaltă rezoluție, dar și a modificărilor neurologice cerebrale.

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) cu contrast este importantă în evidențierea modificărilor la nivelul sistemului nervos central (11, 12).

5.6. Diagnostic pozitiv

LES este diagnosticat prin prezența manifestărilor clinice însoțite de modificări imunologice tipice.

Pentru stabilirea diagnosticului în 1971 Colegiul American de Reumatologie a elaborat o serie de criterii (tabel 5.7) pe baza modificărilor clinice, biologice și imunologice revizuite periodic, ultima dată în 1997. Diagnosticul pozitiv este stabilit în prezența a cel puțin **4 din cele 11 criterii** descrise mai jos, prezente simultan sau succesiv (2, 11).

Tabel 5.7. *Criteriile ACR (American College of Rheumatology) revizuite în 1997*

Criteriu	Definiție
1.Rash malar	*Eritem fix* la nivelul eminențelor malare, respectând șanțul nazo-labial
2.Lupus discoid	*Plăci eritematoase* cu cruste keratozice aderente (cicatrici atrofice în leziunile vechi)
3.Fotosensibilitate	*Rash cutanat pe zonele expuse la soare* observat de medic sau documentat în istoricul pacientului
4.Ulcerații orale	*Ulcerații* orale sau nazo-faringiene, nedureroase observate de medic
5.Artrita	*Artrita non-erozivă* a > 2 articulații periferice caracterizată prin durere, tumefacție și exudat
6.Serozita	*Pleurita*–istoric de durere pleurală sau frecătură pleurală obiectivată de medic sau revărsat pleural SAU *Pericardita* obiectivată pe ECG sau evidențierea frecăturii pericardice sau ecocardiografic
7.Afectarea renală	*Proteinurie persistentă* > 0,5 g/24h sau >3+ (dacă nu se poate determina cantitativ) SAU *Cilindri* hematici, granuloși, micști, tubulari
8.Afectarea neurologică	*Convulsii* în absența altor cauze (consum de medicamente, cauze metabolice ca uremia, ceto-acidoza și diselectrolitemii) SAU *Psihoza* în absența altor cauze (consum de medicamente, cauze metabolice ca uremia, ceto-acidoza și diselectrolitemii).
9.Afectarea hematologică	*Anemie hemolitică* cu reticulocitoză SAU *Leucopenie*< 4000/mm^3 (la peste două determinări)SAU *Limfopenia*<1500/mm^3 (la peste două determinări) SAU *Trombocitopenia* <100.000/mm^3 în absența utilizării unor medicamente ce pot determina trombocitopenie.
10.Afectarea imunologică	*Ac anti ADNdc* crescuți SAU *Ac anti Sm* prezenți SAU *Ac antifosfolipidici*: -Ac anti cardiolipină de tip IgG sau IgM pozitivi -test pozitiv pentru anticoagulantul lupic *sau* -test fals pozitiv pentru lues persistent >6 luni (confirmat prin teste de imunofluorescență sau imobilizarea *Treponema pallidum*)
11.ANA	Titru anormal determinat prin imunofluorescență sau o tehnică echivalentă în absența consumului de medicamente ce pot induce lupus.

Grupul de experți Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a emis un nou set de criterii de clasificare pentru LES (tabel 5.8) împărțite în 11 criterii clinice și 6 imunologice.

Tabel 5.8. *Criteriile de clasificare SLICC pentru LES*

Criteriile clinice	
1.Leziuni cutanate acute SAU Leziuni cutanate subacute	Rash malar;Lupus bulos; Leziuni asemănătoare necrolizei epidermale toxice; Rash maculo-papular; Fotosensibilitate Eritematoase sau papulo-scuamoase, cu formă anulară sau policiclică
2.Leziuni cutanate cronice	Lupus discoid (localizat sau generalizat); Lupusul verucos (hipertrofic) Lupus profundus; Lupus al mucoaselor; Lupus tumidus Lupus interesând extremitățile-aspect "chilblain"(degerătură) Overlap Lupus discoid/lichen plan
3.Ulcerații orale	Dispuse oral-palat, limbă sau nazal (în absența altor cauze: vasculite, boala Behcet, infecții - herpes, boli inflamatorii intestinale, ARe,alimentația acidă)
4.Alopecie difuză	Păr fragil, friabil, ce se rupe ușor de la emergență (în absența altor cauze: alopecia areata, medicamente, deficiența de fier, alopecia androgenică)
5.Sinovita	Implică mai mult de 2 articulații caracterizate prin tumefacție sau exudat SAU durere la mai mult de 2 articulații și redoare matinală> 30 minute
6.Serozita	Pleurezie tipică de peste 1 zi sau evidențierea lichidului pleural sau frecătură pleurală Durere pericardică tipică de peste 1 zi sau evidențierea lichidului pericardic sau frecătură pericardică sau modificări ECG de pericardită (în absența altor cauze: infecții, uremie, pericardita Dressler)
7.Afectarea renală	Raport proteine/creatinină (sau proteinuria/24h) de 500mg proteine/24h SAU Cilindri hematici
8.Afectarea neurologică	Convulsii; Psihoză; Mononevrita multiplex (în absența altor cauze: vasculite) Mielita; Polineuropatie sau afectarea nervilor cranieni (în absența altor cauze: vasculite,infecții, diabet zaharat) Status confuzional acut(în absența altor cauze precum: toxice, metabolice, uremie sau medicamente)
9.Anemia hemolitică	
10.Leucopenia SAU Limfopenia	<4000/mm^3 cel puțin o determinare (în absența altor cauze: sindrom Felty, medicamente și hipertensiune portală) <1000/mm^3 cel puțin o determinare (în absența altor cauze: corticosteroizi, alte medicamente și infecții)
11.Trombocitopenia	<100.000/mm^3 cel puțin o determinare (în absența altor cauze: medicamente, hipertensiune portală, purpura trombotică trombocitopenică)
Criteriile imunologice	
1.ANA	Titru crescut
2.Ac anti ADNdc	Titru crescut
3.Ac anti Sm	Prezenți
4.Ac antifosfolipidici	-test pozitiv pentru anticoaguantul lupic;-testul fals-pozitiv pentru sifilis; -Ac anti anticardiolipină IgA, IgG, IgM titru moderat-crescut; -Ac anti β2 glicoproteina I.
5.Complement	C3 scăzut;C4 scăzut;CH50 scăzut
6.Testul Coombs	Pozitiv

La criteriile clinice au fost adăugate leziunile cutanate subacute și cronice (cuprinse în clasificarea Gilliam), alopecia, alte manifestări neurologice, iar criteriile imunologice includ modificările complementului și testul Coombs. Criteriile SLICC de clasificare prezintă o sensibilitate superioară criteriilor ACR, dar nu și specificitate, fiind utilizate în studii clinice (31).

Conform acestor criterii de clasificare pacienții trebuie să îndeplinească minim 4 criterii, dintre care cel puțin un criteriu clinic și cel puțin un criteriu imunologic sau biopsie renală ce evidențiază nefrita lupică la un pacient cu ANA pozitiv sau Ac anti ADNdc prezenți (31).

5.7. Diagnostic diferențial

Având în vedere afectarea multiplelor organe și sisteme în LES se impune diferențierea de alte boli autoimune, infecții virale (parvovirusul B19, Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatita cu VHB și VHC, infecția HIV), neoplazii (limfoame non-Hodgkin) (3).

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni autoimune:

1) *Poliartrita reumatoidă*, în cazul pacienților cu debut predominant articular (artrită simetrică la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor), ce pot asocia FR și ANA pozitiv, pentru tranșarea diagnosticului se evaluează Ac anti CCP (specifici pentru PR) și Ac anti ADNdc, Ac anti Sm (specifici pentru LES). În fazele tardive examenul radiologic evidențiază leziunile distructive din PR (3).
2) *Sindromul Felty* este caracterizat prin prezența PR asociată cu citopenie (leucopenie cu neutropenie, dar și anemie sau trombocitopenie) și splenomegalie, caracteristici ce pot fi întâlnite și în LES (11,12).
3) *Dermatomiozita* trebuie avută în vedere la pacienții cu leziuni cutanate (eritem facial, fotosensibilitatea), dar existența anomaliilor imunologice specifice orientează diagnosticul (3).
4) *Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMȚC)* prezintă elemente comune cu LES (rash, fotosensibilitate, fenomen Raynaud - la debut), dar asociază și manifestări din sclerodermie, polimiozită, artrită erozivă. Pacienții prezintă fenomen Raynaud, degete tumefiate; imunologic detectarea unor titruri înalte de Ac anti U1RNP este sugestivă pentru BMȚC. Ac specifici LES (Ac anti Sm, Ac anti ADNdc) pot lipsi sau pot fi prezenți tranzitor la pacienții cu BMȚC (3).

5.8. Tratament

În LES conduita terapeutică urmărește reducerea inflamației sistemice și astfel scăderea activității bolii și obținerea remisiunii, prevenția recăderilor, contracararea riscului de apariție a multiplelor complicații și tratamentul corect al comorbidităților.

Tratamentul non-farmacologic

La pacienții cu LES se recomandă:

- Regim dietetic echilibrat, hipolipidic la pacienții dislipidemici;
- Se interzice fumatul;
- Evitarea eforturilor fizice intense, a suprasolicitărilor psihice;
- Evitarea expunerii la soare și folosirea de creme cu factor de protecție solară>30;
- Evitarea medicației ce poate determina efect lupus-like și a celor care cresc fotosensibilitatea (sulfamide, peniciline);
- Se contraindică vaccinarea cu virusuri vii atenuate;
- Se contraindică sarcina în perioadele de activitate a bolii;
- Evitarea și tratarea corectă a infecțiilor (35).

Tratamentul farmacologic

Principalele opțiuni terapeutice sunt:

- Antiinflamatoriile non-steroidiene;
- Glucocorticoizii;
- Antimalaricele de sinteză;
- Metotrexat;
- Azatioprina;
- Ciclofosfamida;
- Micofenolat mofetil;
- Terapia biologică.

Antiinflamatoriile non-steroidiene (AINS), tratament simptomatic, utilizat în formele ușoare de boală cu afectare predominant articulară, fiind recomandate cu prudență deoarece pot determina frecvent afectare hepatică și efecte secundare renale ce pot mima afectarea din cadrul bolii (33).

Glucocorticoizii (GC) sunt utilizați pentru efectul lor de inhibare a răspunsului imun, intrând rapid în acțiune. Dozele sunt adaptate în funcție de tipul de afectare viscerală și de activitatea bolii. Se preferă utilizarea unei doze minime eficace, pe termen cât mai scurt posibil în vederea evitării multiplelor efecte adverse.

În formele ușoare de boală (afectarea articulară, cutanată, febra) se recomandă doze ≤7.5mg/zi de prednison (sau doze echivalente de metilprednisolon), administrate dimineața. Doze de 0,5-0,6mg/kgc/zi pot fi administrate în cazurile cu lipsă de răspuns la tratamentul imunosupresor asociat sau control neadecvat al bolii. În formele severe de boală (serozite, miozită, afectare hematologică) se folosesc doze de peste 0,5-1mg/kgc/zi, pentru o perioadă de maxim 4-6 săptămâni, cu scăderea treptată a dozei (cu 10% din doză pe săptămână) până la o doză de 0,25mg/kgc ce poate fi administrată zilnic dimineața sau ca terapie alternantă (la 48 ore), fiind menținută în funcție de răspunsul terapeutic până la 2-3 luni.

Administrarea intravenoasă de glucocorticoizi sub formă de puls-terapie (250-1000mg/zi, timp de 3 zile consecutiv) este utilizată în formele de

boală severe, rapid progresive (de exemplu: nefrita lupică, afectarea neurologică) urmată de administrarea glucocorticoizilor per os ce poate fi fracționată în mai multe prize pe zi în funcție de doză.

Corticoterapia prezintă efecte secundare ce pot apărea precoce (tulburări de comportament, acnee, mialgii, infecții) sau tardiv (metabolice, osteoporoza, necroza aseptică, cataractă, afectare cardiovasculară) pe perioada tratamentului și necesită măsuri de prevenție:

- Protecție gastrică;
- Regim hiposodat, hipoglucidic;
- Antibiotice în caz de infecții;
- Prevenirea osteoporozei prin administrarea de Calciu și vitamina D, bisfosfonați;
- Prevenția riscului cardiovascular (monitorizarea TA, tratament hipolipemiant, antiagregant plachetar) (11, 32, 33).

Antimalaricele de sinteză

Hidroxiclorochina (HCQ) este unul din cei mai utilizați agenți terapeutici în LES, fiind recomandat în afectarea cutanată, articulară. Are rol adjuvant în obținerea remisiunii în formele moderat-severe de boală, cu efect favorabil în prevenirea recăderilor. Studiile clinice au demonstrat întârzierea progresiei afectării renale şi prevenirea afectării renale la pacienții cu LES tratați precoce cu HCQ (32, 34, 35).

Alte efecte benefice ale HCQ: prevenirea trombozelor prin efect antiagregant, hipolipemiant, nu prezintă risc crescut de infecții și poate fi utilizat în sarcină (34).

Se recomandă în doze inițiale de 400mg/zi (6,5mg/kgc/zi) cu obținerea efectului terapeutic în 4-6 săptămâni. După ameliorarea simptomatologiei clinice se poate reduce doza la jumătate.

Efecte adverse:

- oftalmologice sunt cele mai importante, necesitând monitorizare la fiecare 6 luni;
- pigmentări cutanate;
- intoleranță digestivă (33).

Terapia imunosupresoare

Ciclofosfamida (CYC) este un agent alkilant ce determină inhibarea celulelor T și B, reduce producția de autoanticorpi în LES și are un puternic efect imunosupresor.

Se poate administra atât oral cât și intravenos în doze de:

- 10-15mg/kgc/zi pentru administrarea i.v.;
- 1,5-2,5mg/kgc/zi pentru administrarea orală.

Administrarea intravenoasă sub formă de pulsterapie lunară în primele 6 luni, ulterior la intervale de 3 luni este recomandată în formele severe de lupus (nefrită lupică, neurolupusul, vasculită, afectarea pulmonară, trombocitopenia severă, leziuni cutanate severe) (32).

Deși este un agent remisiv extrem de util în anumite forme de boală, este însoțit de o toxicitate importantă, prezentând risc de:

- Supresie medulară - cu monitorizarea hemoleucogramei la fiecare 7-14 zile, cu menținerea valorilor leucocitelor >3000/mm^3 și ajustarea ulterioară a dozelor;
- Cistita hemoragică – menținerea unui aport crescut de lichide pe parcursul primelor 24 ore și supravegherea diurezei; se recomandă asocierea agenților protectori pe efectele adverse urologice de tipul MESNA (2 mercaptoetan sulfonatul de sodiu) ce scade toxicitatea acroleinei (metabolit al ciclofosfamidei);
- Insuficiență gonadală (insuficiență ovariană, oligo sau azoospermie);
- Boli mieloproliferative;
- Neoplazii (carcinom de vezică, cervix, vulvar);
- Risc crescut de infecții - se impune profilaxia infecției cu *Pneumocystis carinii* prin administrare în doze mici de Biseptol; risc moderat de infecții virale - herpes zoster;
- Intoleranță digestivă – se recomandă administrarea de agenți antiemetici.

Azatioprina (AZA) este un agent ce poate fi utilizat fie ca terapie inițială, fie după pulsterapia cu ciclofosfamidă, fiind recomandat în doze de 50 până la 200mg/zi (1-2,5mg/kgc/zi), cu creșterea progresivă a dozelor.

Dintre efectele adverse menționăm:

- Supresie medulară;
- Toxicitate hepatică;
- Apariția de boli limfoproliferative și neoplazii;
- Interacționează cu allopurinolul ce îi crește astfel toxicitatea; administrarea concomitentă trebuie evitată (32, 33).

Micofenolatul mofetil (MMF) inhibă sinteza purinelor, fiind recomandat în nefrita lupică, însă poate fi utilizat și în formele de boală moderat-severe fără afectare renală, ce nu prezintă răspuns la azatioprină (32).

Doza recomandată este de 1-3g/zi divizat în 2 doze, administrate în timpul mesei.

Poate determina următoarele efecte adverse:

- Leucopenie;
- Toxicitate gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite) (11, 32).

Administrarea concomitentă cu antiacide și colestiramina îi scade biodisponibilitatea, astfel se evită administrarea lor concomitentă (33).

Ciclosporina A inhibă funcția limfocitelor T și producția de anticorpi a limfocitelor B. Este utilizat în doză de 2,5-5mg/kgc, studiile clinice au demonstrat eficiența sa în nefrita lupică membranoasă (32).

Efectele adverse cele mai frecvente sunt: hipertensiunea arterială, toxicitatea hepatică și renală, parestezиile, hiperplazia gingivală (11, 33).

Metotrexatul și **Leflunomida** pot fi utilizați în forme ușoare de boală, mai ales în afectarea articulară.

Tratamentul afectărilor viscerale este adaptat în funcție de severitatea bolii (tabel 5.9) (32).

Tabel 5.9. *Recomandări ale terapiei imunosupresoare pentru afectarea viscerală în LES*

Severitatea bolii	Terapia de inducție	Terapia de întreținere
Ușoară	Doze mari de GC (0,5-1 mg/kgc/zi PDN timp de 4-6 săptămâni, cu scăderea treptată până la 0,125 mg/kgc la fiecare 48 ore în primele 3 luni) singur sau în combinație cu AZA (1-2 mg/kgc/zi); În absența obținerii remisiunii după 3 luni, se aplică conduita pentru formele moderate sau severe.	Doze scăzute de GC ≤0.125 mg/kgc la fiecare 48 ore) singur sau în combinație cu AZA (1-2 mg/kgc/zi); Se ia în considerare descreșterea dozelor la fiecare sfârșit de an de remisiune.
Moderată	MMF (2 g/zi) (sau AZA) cu GC precum schema anterioară; În absența obținerii remisiunii după primele 6-12 luni, se aplică conduita pentru formele severe.	MMF necesită scăderea dozelor la 1,5 g/zi pentru 6-12 luni, apoi 1 g/zi; se ia în considerare descreșterea dozelor la încheierea unui an de remisiune.
Severă	Puls de CYC în monoterapie sau terapie combinată cu GC (metilprednisolon) în primele 6 luni (corticoterapie de fond 0.5 mg/kgc/zi în primele 4 săptămâni , apoi cu scăderea dozelor); În lipsa obținerii remisiunii se ia în considerare adăugarea la schema terapeutică a Rituximabului sau se face switch pe MMF.	Pulsuri la fiecare 3 luni de CYC pentru cel puțin 1 an după apariția remisiunii; Alternative: AZA (1-2 mg/kgc/zi), MMF (1-2 g/zi).

Terapia biologică

Ținând cont de faptul că limfocitul B deține un rol important în imunopatogenia LES prin formarea de autoanticorpi și în activarea limfocitului T prin rolul său de celulă prezentatoare de antigen, s-au obținut noi strategii terapeutice ce și-au propus inhibarea unor etape ale acestor procese.

Belimumab *(Benlysta®)* este un anticorp monoclonal complet umanizat anti molecula BLyS (B lymphocyte stimulator protein), cunoscută și sub denumirea de BAFF (B cell activation factor) recomandat pacienților cu forme de LES active în asociere cu terapia convențională imunosupresoare (32).

Rituximab - anticorp monoclonal chimeric ce are drept țintă molecula CD20 de pe suprafața limfocitului B; trialurile clinice nu au dovedit eficiența sa în formele de boală ușoare - moderate. A fost inclus de ACR și EULAR-European Renal Association ca opțiune terapeutică la pacienții cu nefrită lupică refractară la terapia imunosupresoare convențională, pe baza multiplelor studii clinice (32).

Alți agenți biologici aflați în studii clinice sunt:

- Epratuzumab anticorp monoclonal recombinant anti CD22;
- Blocanți ai costimulării: anticorp monoclonal anti CD40L (nu și-au dovedit eficacitatea în formele moderate de LES, cu efecte adverse tromboembolice); Abatacept (proteină de fuziune care constă din domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitului T citotoxic - CTLA-4 legat de porțiunea Fc modificată din Ig G1);
- Anti citokine: IL-10, IL-6 și IFN-α (32).

Alte soluții terapeutice rezervate cazurilor grave:

- Plasmafereza recomandată în alveolita hemoragică, crioglobulinemie, purpura trombotică trombocitopenică. Procedura se însoțește de administrarea de Ciclofosfamidă;
- Imunoglobulinele i.v folosite în cazurile severe, refractare de trombocitopenie, nefrită lupică.

Tratamentul afectării cutanate constă în:

- Fotoprotecție;
- Corticosteroizi sistemici în doză mică per os, dar și preparate topice;
- Hidroxiclorochina;
- Dapsona (doza de 25-100 mg/zi) în cazul ulcerațiilor orale, a leziunilor buloase, paniculitei în absența răspunsului la corticoterapie și HCQ;
- Alte opțiuni terapeutice: MMF, ciclosporina A, retinoizi topici sau orali (33).

Tratamentul lupusului neuro-psihiatric (AVC, nevrita optică, mielita transversă, neuropatie periferică, status confuzional acut, psihoză) cuprinde atât corticoterapia și agenți imunosupresori (Ciclofosfamida) cu acțiune asupra procesului inflamator, cât și tratament anticonvulsivant, antiagregant plachetar, antidepresive triciclice, antipsihotice (27,33).

Tratamentul nefritei lupice trebuie instituit cât mai precoce fiind adaptat în funcție de modificările histopatologice și are ca scop încetinirea progresiei leziunilor.

Evaluarea clinico-biologică inițială cuprinde:

- monitorizarea valorilor TA, obiectivarea edemelor;
- evaluarea imunologică (C3, C4, Ac anti ADNdc);

- evaluarea funcției renale (creatinina serică, clearance de creatinină, proteinurie, sediment urinar);
- biopsie renală.

Biopsia renală se recomandă inițial în următoarele condiții:

1. sindrom nefritic (hematurie glomerulară și cilindri);
2. hematurie glomerulară și proteinurie >0.5- 1g/24 ore;
3. hematurie glomerulară și proteinurie <0.3-0.5g/24 ore și scăderea C3 și/sau Ac anti ADNdc pozitivi;
4. Proteinurie >1-2g/24 ore, mai ales dacă există hipocomplementemie (C3 scăzut) și Ac anti ADNdc pozitivi.

Biopsia renală se poate repeta în timpul sau după tratament atunci când apar:

1. agravarea proteinuriei nejustificate (>2g/24 ore în absența sindromului nefrotic inițial sau creșterea >50% în prezența lui);
2. deteriorarea neexplicabilă a funcției renale (creșterea cu >30% a creatininei serice);
3. hematurie glomerulară persistentă și proteinurie >2g/zi sau >3g/zi mai ales la pacienții cu C3 scăzut;
4. recădere cu sindrom nefritic sau sindrom nefrotic (37).

Inițierea tratamentului imunosupresor al NL se face pe baza diagnosticului histopatologic în urma biopsiei renale astfel:

- clasa I și II nu necesită tratament imunosupresor;
- clasa III A sau III A/C (± V) și IV A sau IV A/C (± V) a nefritei lupice impune tratament imunosupresor (38).

Terapia de inducție se face cu glucocorticoizi în doze mari (pulsterapie), urmată de administrare orală asociată cu ciclofosfamidă.

Există 2 protocoale terapeutice de inducție:

1. Protocolul NIH (National Institute of Health): CYC 10-15mg/kgc în pulsterapie lunară, timp de 6 luni, apoi la interval de 3 luni până la 2 ani pentru menținerea remisiunii;
2. Protocolul Euro-Lupus: CYC pulsuri de 500 mg administrate la 2 săptămâni timp de 3 luni, urmat de tratament de întreținere cel mai frecvent cu AZA (33).

Terapia de întreținere poate cuprinde:

- AZA este principala opțiune terapeutică pentru menținerea remisiunii. Poate fi folosită și ca tratament de inducție în formele ușoare de boală, utilizată și în sarcină.
- MMF poate fi folosit atât pentru întreținerea remisiunii dar și ca tratament de inducție în formele ușoare, însă cu un risc mai mare de recăderi.
- Ciclosporina A este utilizată de elecție în glomerulonefrita membranoasă (33).

Obiectivele principale ale tratamentului sunt: obținerea remisiunii (sediment urinar inactiv, proteinurie <1g/zi, normalizarea fracțiilor complementului), prezervarea funcției renale, prevenția recăderilor, evitarea efectelor adverse și îmbunătățirea calității vieții (32, 38).

Tratamentul comorbidităților și complicațiilor

În LES apariția complicațiilor este secundară atât afectărilor viscerale din cadrul bolii, cât și a reacțiilor adverse ale tratamentului imunosupresor.

Infecțiile pot fi frecvente la pacienții cu LES, putând avea evoluție severă, ca urmare a deficienței sistemului imun (secundară bolii și medicației). Agenții infecțioși implicați sunt: bacilul Koch (are frecvent localizări extra-pulmonare), infecții virale (citomegalovirus, virusul varicelo-zosterian), *Pneumocystis carinii.* Cele mai frecvente infecții sunt cele de tract urinar și respirator și necesită administrarea promptă a antibioterapiei (32).

Complicațiile secundare corticoterapiei (osteoporoza, osteonecroza aseptică, HTA, diabet zaharat, cataracta, psihoza, infecțiile) necesită tratament adjuvant.

Comorbiditățile cardiovasculare ce au la bază procesul accelerat de ateroscleroză, necesită administrarea de statine, antiagregant plachetar, IECA.

Boala cronică de rinichi stadiul terminal impune suplearea funcției renale (transplant renal sau dializă) și tratamentul complicațiilor acesteia.

Neoplazii: la pacienții cu LES pot să apară: carcinom de vezică urinară (secundar administrării de CYC), neoplasm de col uterin (displazia de cervix în cadrul infecției cu HPV-human papillomavirus, necesitând screening anual prin efectuarea testului Papanicolau) (11, 32, 39).

5.9. Monitorizarea activității bolii

Pentru evaluarea activității bolii și a răspunsului la tratament se utilizează o serie de indici compoziți. Cel mai utilizat este chestionarul SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ce cuprinde atât elemente clinice cât și biologice (tabel 5.10). Elementele incluse au punctaj diferit, scorul maxim fiind 105, însă rareori pacienții depășesc 40 de puncte (33).

Alte scoruri folosite mai ales în studii clinice sunt: BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) index, SLAM (System Lupus Activity Measure), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) (40).

Tabel 5.10. *Chestionarul SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)*

Scor SLEDAI	Descriere	Definiție
8	Convulsii	Recent instalate, excludere cauze infecțioase, metabolice, medicamentoase
8	Psihoza	Alterarea abilității de a desfășura activități normale datorită unei percepții distorsionate a realității (halucinații, incoerență, gândire ilogică,lipsită de consistență comportament catatonic, bizar sau dezorganizat (excludere cauze metabolice, medicamentoase),
8	Sindrom cerebral organic	Alterarea statusului mental cu afectarea orientării, intelectului, memoriei, cu debut rapid, evoluție fluctuantă; reducerea capacității de focalizare, de a menține atenția asupra mediului și cel puțin două din următoarele: alterarea percepției, vorbire incoerentă, insomnie sau somnolență diurnă, amplificarea sau diminuarea activității psihomotorii (excluderea cauzelor metabolice, infecțioase, medicamentoase)
8	Afectare oculară	Modificări ale FO: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudate seroase sau hemoragii în coroid, nevrita optică (excludere cauze infecțioase, medicamentoase, HTA)
8	Neuropatii craniene	Neuropatie craniană senzitivă/motorie recent instalată
8	Cefalee	Cefalee persistentă, severă, posibil migratorie, neresponsivă la analgezice
8	AVC	AVC recent în condițiile excluderii cauzelor aterosclerotice
8	Vasculita	Ulcerații, gangrenă, infarcte periunghiale sau hemoragii în aşchie, noduli dureroşi în pulpa degetelor, sau dovada bioptică/angiografică a unui proces de vasculită
4	Artrite	≥2 articulații cu semne inflamatorii
4	Miozita	Durere/slăbiciune musculară proximală asociată cu creştere CK/aldolază, semne EMG şi elemente de miozită la biopsie
4	Cilindrii	Cilindrii hematici, granuloşi sau tubulari
4	Hematurie	>5hematii/câmp (excludere infecții, litiaza etc.)
4	Proteinurie	>0,5g/24 ore
4	Piurie	>5leucocite/câmp (excludere infecții)
2	Rash	Rash-uri de tip inflamator
2	Alopecie	Alopecie difuză sau localizată
2	Ulcerații mucoase	Ulcerații orale sau nazale
2	Pleurezie	Durere pleurală asociată cu frecătură pleurală, revărsat lichidian/ pahipleurită
2	Pericardita	Durere pericardică asociată cu cel puțin una dintre: frecătură pericardică, semne ECG sau Ecografice de pericardită
2	Hipocomplemen-temie	↓ C3, C4, CH50 sub limita inferioară de referință a laboratorului
2	AcantiADNdc	Peste valoare de referință a laboratorului
1	Febră	>38°, excludere cauze infecțioase
1	Trombocitopenie	<100000/mmc(excludere cauze medicamentoase)
1	Leucopenie	<3000/mmc (excludere cauze medicamentoase)

5.10. Evoluție și prognostic

Lupusul eritematos sistemic este o boală cu evoluție cronică, ondulantă, cu risc de apariție a recăderilor în absența unui tratament corect instituit și a afectărilor organice severe (nefrita lupică, vasculita, lupusul neurologic, afectările trombotice), dar și a complicațiilor și comorbidităților.

Cele mai frecvente cauze de deces sunt: puseele de activitate, infecțiile, complicațiile cardiovasculare. Prognosticul bolii depinde de gradul de afectare renală, neurologică și cardiovasculară (11).

5.11. Lupusul indus medicamentos

Există medicamente ce pot induce manifestări clinice asemănătoare celor din LES la indivizi cu un anumit teren sau pot intensifica manifestările unui LES preexistent.

Principalele medicamente ce pot induce lupusul sunt: procainamida, hidralazina, clorpromazina, izoniazida, chinidina, minociclina, carbamazepina, sulfasalazina, inhibitorii de TNFα, interferon α.

Pacienții pot prezenta manifestări clinice diferite în funcție de medicamentul trigger, incluzând: febra, artrita, mialgii, rash, fotosensibilitate, serozite, scădere ponderală și fatigabilitate. Afectarea renală și neurologică se întâlnește extrem de rar, fiind asociată cu consumul de procainamidă (41, 42).

Modificările de laborator evidențiate sunt:

- Imunologic: ANA pozitiv, Anticorpi anti-histone (sunt caracteristici lupusului indus medicamentos, prezenți la peste 90% din pacienți, frecvența cea mai mare întâlnindu-se la procainamidă); foarte rar se detectează Ac anti ADNdc (sulfasalazina, inhibitori de TNFα, IFN-α, minociclina);
- Hematologic: leucopenie, anemie, trombocitopenie.

Este necesară întreruperea administrării medicamentului responsabil de apariția manifestărilor ce aduce după sine ameliorarea simptomatologiei în câteva săptămâni uneori până la 1 an. Mai pot fi utilizate AINS, iar în cazuri refractare doze mici de glucocorticoizi pentru perioade scurte (41).

5.12. Lupusul și sarcina

La pacientele cu LES sarcina reprezintă o provocare din punct de vedere al complicațiilor majore ce pot surveni, momentul alegerii fiind crucial. Este recomandat un interval de minim 6 luni de remisiune sau o formă de boală cu activitate minimă până la momentul concepției. Pacientele cu LES ce prezintă afectare renală, hipertensiune arterială, sindrom antifosfolipidic au riscul cel mai crescut de: naștere prematură, avort spontan, moartea fătului intrauterin, retard de creștere intrauterină, pre-eclampsie, lupusul neonatal.

Sarcina poate reactiva lupusul mai ales la pacientele cu nefrită. Pe perioada sarcinii se poate administra corticoterapia, hidroxiclorochina, azatioprina (în formele severe de boală) și imunoglobulină intravenos (34).

La pacientele ce prezintă valori crescute ale Ac anti Ro și/sau anti La există risc crescut ***de lupus neonatal***, secundar traversării barierei placentare a acestora. Nou-născutul poate prezenta leziuni cutanate, afectare cardiacă, hepatică și hematologică. Apariția blocului total congenital prezintă un risc de mortalitate de până la 20% și afectează 2% din nou-născuți, cei mai mulți dintre aceștia necesită implantarea permanentă de pacemaker (3).

5.13. Sindromul antifosfolipidic (SAFL)

Afecțiune autoimună ce constă în asocierea trombozelor recurente și/sau a avorturilor spontane repetate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL) (43).

În cadrul SAFL sunt afectate atât arterele cât și venele mari și/sau mici. SAFL este caracterizat din punct de vedere al patogeniei prin prezența unor anticorpi îndreptați împotriva fosfolipidelor membranare anionice:

- Anticorpii anti cardiolipină (aCL) sunt detectați prin ELISA, se leagă de cardiolipină, determinând aglutinare asemănătoare celor din sifilis (pot determina test VDRL fals pozitiv);
- Anticorpii anti β_2-glicoproteina I (β_2-GPI) sunt testați prin ELISA, β_2 glicoproteina I devine antigenică prin legarea de fosfolipidele încărcate negativ;
- Anticoagulantul lupic (AL) demonstrează prezența unei coagulări anormale prin folosirea testelor de coagulare (timp parțial de activare a tromboplastinei- aPTT, timp de protrombină), prelungirea timpilor de coagulare nu este corectată prin adăugare de plasmă normală făcând astfel diferența de deficiența de factori de coagulare (43, 44, 45).

Anticorpii aFL mai pot fi prezenți în: infecții (HIV, hepatită cu VHB), neoplazii, boli autoimune (LES, sindrom Sjogren, vasculite, PR), unele medicamente (anticoncepționale orale, procainamida, etc.) (45).

SAFL poate fi:

- **Primar:** în absența altor boli asociate;
- **Secundar:** cel mai frecvent asociat cu LES. Alte afecțiuni: infecții, boli autoimune, neoplazii.
- **SAFL catastrofic***:* reprezintă o formă rară, dramatică de boală ce este determinată de obicei de prezența unui factor trigger precum: infecții, anticoncepționale orale, etc. Se manifestă prin prezența de tromboze ce implică minim 3 organe, cu evoluție rapid progresivă (11,45).

  Tabloul clinic al SAFL constă în:

  - Tromboze arteriale și venoase ce pot interesa aproape orice organ (tromboze venoase profunde, tromboze venoase cerebrale, tromboembolism pulmonar, infarct miocardic, infarcte viscerale, sindrom Budd Chiari);
  - afectări obstetricale: avorturi spontane, nașteri premature, preeclampsia;

- manifestări cutanate: livedo reticularis, ulcerații cutanate, necroze ale pulpei degetului, hemoragii subunghiale.
- manifestări hematologice: trombocitopenie, anemie hemolitică;
- alte manifestări: osteonecroza aseptică (11, 45).

Diagnosticul de SAFL este susținut în prezența unui criteriu clinic și al unui criteriu paraclinic din următoarele: (tabel 5.11)

Tabel 5.11. *Criteriile pentru diagnosticul SAFL (43)*

Criterii clinice	Criterii paraclinice
1.Tromboze vasculare:≥1 tromboză arterială sau venoasă sau tromboze de vase mici în orice organ, confirmate imagistic (Doopler sau histopatologic); **2.**Morbiditate în timpul sarcinii: - ≥1 moarte fetală neexplicată cu fetus normal morfologic la/sau după 10 săptămâni de gestație SAU -≥1 nașteri premature datorită unei preeclampsii severe/insuficiența placentară SAU - ≥3 avorturi în absența altor cauze (hormonale, genetice, anatomice).	**1.**AL –prezent în plasmă în cel puțin 2 determinări separate printr-un interval liber de minim 12 săptămâni; **2.**aCL de tip Ig M sau Ig G în titru mediu/crescut în cel puțin 2 determinări separate printr-un interval liber de minim 12 săptămâni, măsurate prin ELISA; **3.**Ac anti β_2GPI Ig M sau Ig G în cel puțin 2 determinări separate printr-un interval liber de minim 12 săptămâni, măsurate prin ELISA.

Tratamentul SAFL urmărește: tratamentul trombozelor și al afectărilor obstetricale.

Tratamentul trombozelor constă în administrarea anticoagulantelor și antiagregantelor astfel:

- heparină în trombozele acute;
- anticoagulantele orale (warfarina, acenocumarol) ce pot fi asociate cu aspirina în doză antiagregantă (75-100mg/zi) în tratamentul profilactic al trombozelor.

Tratamentul este recomandat la pacienții ce prezintă simptomatologie. Anticoagularea necesită monitorizare atentă a INR.

Tratamentul din timpul sarcinii: heparina este indicată la pacientele cu anticorpi antifosfolipidici prezenți ce au avut un avort spontan în antecedente. Heparina nefracționată și cu greutate moleculară mică sunt singurele recomandate ca tratament anticoagulant, având în vedere efectul teratogen al warfarinei. În cazul prezenței contraindicațiilor sau a ineficienței tratamentului anticoagulant, se pot lua în discuție următorii agenți terapeutici: clopidogrel, Imunoglobuline iv, hidroxiclorochina (44).

Tratamentul SAFL catastrofic reprezintă o urgență majoră, necesitând asocierea de anticoagulante cu corticosteroizi în doze mari intravenos, având în vedere mortalitatea de peste 48% în ciuda intervenției terapeutice. Alte soluții ce pot fi luate în considerare în cazuri cu potențial letal: ciclofosfamida, terapia biologică (44).

Bibliografie selectivă:

1. Crow M.Etiology and Pathogenesis in Systemic Lupus Erythematosus. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1269-1282.
2. Simard J., Costenbader K.Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1223-1228.
3. Dall'Era M.,Wofsy D. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1283-1302.
4. Kotzin B.Systemic Lupus Erythematosus. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002,128-147.
5. Pisetsky D. Systemic Lupus Erythematosus. Epidemiology, Pathology, and Pathogenesis. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 319-326.
6. Sestak A., Kelly J., Harley J. Genetics of lupus. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1247-1252.
7. Cunninghame Graham DS, Vyse TJ. The candidate gene approach: have murine models informed the study of human SLE? Clin Exp Immunol 2004;137:1-7
8. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al: Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus, Ann Rheum Dis, 20111, 70:1569–1574.
9. Fairfax K., Mackay I., Mackay F. BAFF/BLyS Inhibitors: A New Prospect for Treatment of SystemicLupus Erythematosus.IUBMBLife, 2012, 64(7): 595–602.
10. Peng S., Craft J. Antinuclear Antibodies. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 789-803.
11. Ionescu R. Lupusul eritematos sistemic. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 348-371.
12. Salmon J., Pricop L., D'Agati V. Immunopathology of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1253-1270.
13. Vasudevan A., Ginzler E., Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1229-1246.
14. Gilliam JN, Sontheimer RD: Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus, J Am Acad Dermatol 1981,4:471–475.
15. Sontheimer RD: The lexicon of cutaneous lupus erythematosus: areview and personal perspective on the nomenclature and classificationof the cutaneous manifestations of lupus erythematosus, Lupus 1997, 6:84–95.
16. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2005;4:296-302.

17. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al: Osteonecrosis in patients withsystemic lupus erythematosus develops early after starting high dose corticosteroid treatment, Ann Rheum Dis 2001,60:1145–1148.
18. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al: Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data fromLUMINA LXIV, a multiethnic US cohort, Rheumatology 2009,48:542–545.
19. Weening J., D'Agati V. et. al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.Kidney International, Vol. 65, 2004, 521–530.
20. Cervera R., Espinosa G., D'Cruz D Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, clinical manifestation and diagnosis. In: Bijlsma J. Editor. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. 1st Ed. BMJ Publishing Group Ltd. 2009,257- 268.
21. Man BL, Mok CC: Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome, Lupus14, 2005, 822–826.
22. Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG: Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography, Am J Cardiol 65, 1990,1145–1148.
23. Buyon J. Systemic Lupus Erythematosus. Clinical and laboratory features. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 303-318.
24. Urowitz MB., Gladman DD. Accelerated atheroma in lupus- background. Lupus 2000; 9, 161-165.
25. Fanouriakis A., Boumpas D., Bertsias G. Pathogenesis and Treatment of CNS Lupus. Curr Opin Rheumatol. 2013, 25(5), 577-583.
26. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus, syndromes Arthritis Rheum 1999, 42, 599–608.
27. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al.EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010, 69, 2074–2082.
28. Youssef WI, Tavill AS: Connective tissue diseases and the liver, J Clin Gastroenterol, 2002, 35, 345–349.
29. Reeves W., Li Y., Zhuang H. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1279-1288.
30. Christopher-Stine L., Petri M., Astor BC., Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. J. Rheumatol. 2004, 31(8), 1557-9.
31. Petri M., Orbai A., Alarco´n G. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis&Rheumatism Vol. 64, No. 8, August 2012, 2677–2686.
32. Bertsias G., Fanouriakis A., Boumpas D. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012,1303-1330.

33. Ionescu R. Ghid de tratament al lupusului eritematos sistemic. In: Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 2013, 25-55.
34. McCune W., Cagnoli P., Gonzalez-Rivera T. Treatment of non-renal lupus. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1307-1316.
35. Pons-Estel G., Alarcón G., McGwin G. Protective Effect of Hydroxychloroquine on Renal Damage in Patients with Lupus Nephritis: Data from LUMINA, a Multiethnic U.S. Cohort. Arthritis Rheum. 2009, 61(6), 830–839.
36. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al: A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis, Arthritis Rheum 2003, 48, 719–727.
37. Bertsias G., Sidiropoulos P., Boumpas D. Systemic Lupus Erythematosus: treatment – renal involvement. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1317-1334.
38. Bertsias G.,Tektonidou M.,Amoura Z., et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult andpaediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012,71, 1771–1782.
39. Tam L., Chan A., Chan P., et al: Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection, Arthritis Rheum.2004,50, 3619–3625.
40. Gordon C.Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1301-1306.
41. Joy M., Dooley M. Drug-induced lupus.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1294-1299.
42. Kotzin B. Drug-induced lupus. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002,147-151.
43. Khamashta M., Pierangeli S., Harris N. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1351-1359.
44. Erkan D., Salmon J., Lockshin M. Antiphospholipid Syndrome. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012,1331-1341.
45. Hansen K. Antiphospholipid antibody syndrome. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002,184-192.

6 MIOPATII INFLAMATORII

Miopatiile inflamatorii (cunoscute de asemenea ca miozite) constituie un grup heterogen de afecțiuni musculare care împărtășesc caracteristici clinice comune cum sunt slăbiciune musculară progresivă, simetrică și oboseală musculară. Caracteristica histopatologică comună este prezența infiltratelor inflamatorii mononucleare la nivelul țesutului muscular striat (inflamație musculară nesupurativă) (1, 2, 3).

Clasificarea afecțiunilor inflamatorii musculare cuprinde (4, 5, 6):

- Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII):
    - Polimiozita (PM);
    - Dermatomiozita (DM);
    - Miozita cu corpi de incluziune (MCI);
    - Dermatomiozita juvenilă;
    - PM/DM asociată altor boli ale țesutului vasculo-conjunctiv;
    - PM/DM asociată cu neoplazia.
- Alte miopatii inflamatorii
    - Miozita eozinofilică;
    - Miozita osifiantă;
    - Miozita cu celule gigante;
    - Miozita focală localizată.
- Miopatii infecțioase, medicamentoase, toxice.

Clasificarea DM și PM

Clasificarea cea mai utilizată este cea propusă de Bohan și Peter în 1975 (4):

- PM adultului
- DM adultului
- PM/DM asociată neoplaziilor (paraneoplazică)
- DM copilului (PM este mai puțin întâlnită la copii)
- PM/DM asociată altor boli de țesut conjunctiv.

6.1. Epidemiologie

Incidența anuală a miopatiilor inflamatorii idiopatice este de 2−10/1milion de locuitori.

PM și DM pot debuta la orice vârstă, însă vârful de incidență a debutului se situează la 5-15 ani pentru copii și 45-65 ani la adulți (2, 4).

Rata de afectare femei: bărbați este de 2:1. Această rată este mai scăzută în cazul copiilor și în cazul PM/DM asociate neoplaziilor (aproximativ 1:1), dar mai ridicată (10:1) pentru PM/DM asociată altor boli de țesut conjunctiv. Afro-americanii sunt afectați în proporție mai mare decât caucazienii (3-4:1)(2, 4).

6.2. Etiopatogenie

Deși etiologia PM/DM nu a fost complet elucidată, s-au identificat câțiva factori, atât de mediu, genetici cât și imuni care pot fi implicați în apariția lor.

Factori genetici

Anumite alele HLA, cum ar fi DRB1*0301 și DQA1*0501 constituie factorul de risc cel mai frecvent asociat până în prezent cu apariția miozitei la caucazieni, în timp ce DQA*01 pare să aibă un rol protector (2, 7).

Factorii de mediu

Factorii de mediu asociați miozitelor sunt infecțiile, expunerea la razele UV și medicamentele.

Infecțiile:

- virale: enterovirusurile (Coxsackie, echovirus, virusul influenza) și parvovirusul B19 au fost asociate cu forme acute, autolimitate de miozită, în particular la copii; rolul lor în miozitele cronice nu este clar demonstrat, nici o dovadă de infecție virală nefiind documentată (antigene detectabile în țesutul muscular sau prezența de anticorpi antivirali).
- Pacienții cu infecții retrovirale, cum ar fi virusul leucemiei/ limfomului cu celule T (HTLV-1) și HIV împărtășesc caracteristici clinice și histopatologice întâlnite obișnuit la pacienții cu PM (1, 2).
- Alte infecții asociate cu miozitele sunt cele bacteriene (*Staphylococcus aureus*), parazitare (*Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii*) și cu spirochete *Borrelia burgdorferi* (2).

Expunerea la radiațiile UV: rolul patogenic al acestora este sugerat de asocierea cu DM, în special în cazul pacienților care prezintă anticorpi anti Mi−2 (2, 7).

Medicamentele: hipocolesterolemiantele (în principal statinele, dar și fibrații), clorochina, zidovudina, D-penicilamina, glucocorticoizii, agenți biologici (interferon α, IL-2, hormonul de creștere) pot cauza miopatii cu slăbiciune musculară și niveluri serice ridicate ale CK, asemănător miopatiilor inflamatorii idiopatice; totuși, biopsia musculară este normală, fără infiltrate inflamatorii și întreruperea administrării medicamentului conduce la recuperare spontană; mecanismul miopatiilor induse de statine ar putea fi

explicat de interferarea producerii de energie prin inhibarea HMG CoA reductazei (2).

Alcoolul poate cauza miopatii cronice caracterizate histopatologic prin acumulare crescută de lipide în fibrele musculare, dar fără infiltrate inflamatorii; în cazuri rare, poate provoca rabdomioliză acută (1).

Glucocorticoizii pot de asemenea provoca miopatii, ridicând probleme de diagnostic la pacienții cu miozită tratați cu această clasă de medicamente; modificările histopatologice sunt nespecifice în aceste cazuri (atrofia fibrelor musculare de tip II), însă evoluția net favorabilă la scăderea dozelor de glucocorticoizi stabilește diagnosticul. Miopatia indusă de glucocorticoizi nu determină creșteri ale CK sau aldolazei (1).

Neoplaziile au fost asociate cu DM, dar asocierea cu PM este incertă. Riscul descoperirii unei neoplazii este crescut la pacienții diagnosticați cu DM încă de la debut și se menține la același nivel chiar și la 10 ani de la acest moment. Cel mai frecvent asociate cu DM sunt limfoamele și neoplasmele de plămân, ovar, sân și colon (1, 2, 4).

DM se poate manifesta ca o consecință a neoplaziei (fenomen paraneoplazic) sau mecanisme comune pot conduce la apariția ambelor afecțiuni; de asemenea, inflamația cronică poate contribui la dezvoltarea unei malignități; există în special dovezi care sprijină ipoteza DM ca fenomen paraneoplazic: îndepărtarea tumorii conduce la rezolvarea DM.

Din aceste motive, screening-ul tumoral (care include examen clinic minuțios, testele de laborator obișnuite, radiografia toracică, examenul clinic al prostatei, mamografia, consultul ginecologic) ar trebui practicat în cazul pacienților cu DM la momentul diagnosticului precum și în cazul unor recăderi (2, 4).

Patogenie

Există o serie de **factori imuni** care susțin originea autoimună a PM și DM:

- Infiltratele inflamatorii conțin în principal limfocite T care se observă în toate tipurile de miozită;
- Asocierea cu anumite alele HLA;
- Prezența de autoanticorpi miozitici specifici recunosc ținte antigenice (tabel 6.1):
  - Ac anti sintetază: anti t-ARN și anti aminoacil-t-ARN sintetază asociați cu sindromul anti sintetază;
  - Ac anti "signal recognition particle"-SRP;
  - Ac anti Mi-2 (4, 5).

Tabel 6.1. *Autoanticorpi specifici miozitei*

Autoanticorp	Antigenul	Manifestarea clinică	Răspunsul la corticoterapie
Anti- sintetază Ac anti-Jo-1 Ac anti PL-7 Ac anti PL-12 Ac anti EJ Ac anti OJ Ac anti KS	*Aminoacil-t-ARN sintetază* - histidil - treonil - alanil - glicil - izoleucil - asparaginil	*Sindromul antisintetază* Debut acut, PM>>DM, fibroză pulmonară în 40-60% din cazuri, artrită deformantă neerozivă, aspect de "mână de mecanic", fenomen Raynaud, febră.	Moderat
Anti-SRP	Signal recognition particle	Forme severe, rezistente de PM, cu afectare cardiacă. Debut sever, acut.	Slab
Anti Mi-2	Helicaza nucleară	DM clasică (eritem în "V", semnul "șalului" prezent, eritem periungheal, hipertrofia cuticulelor). Debut acut.	Bun

Mecanismele patogenice propuse au fost:

1. Lezarea fibrelor musculare de către infiltratul format în principal din celule T și macrofage;
2. Efectul citokinelor și al altor molecule modulatoare ale imunității asupra metabolismului și funcționalității fibrei musculare;
3. Implicarea vaselor mici cu perturbarea microcirculației.

Dispoziția diferită a infiltratului inflamator sugerează că primul mecanism ar putea fi predominant în producerea PM și MCI, în timp ce al treilea ar juca un rol principal în patogenia DM (1).

Fibrele musculare diferențiate normale nu exprimă antigene MHC. Însă, în cazul pacienților cu miozită, țesutul muscular inflamat exprimă MHC de clasă I și II (molecule MHC de clasă II de obicei mai puțin decât MHC de clasa I pe fibre musculare izolate); studiile *in vitro* au arătat că citokinele proinflamatorii și chemokinele pot induce această schimbare, mecanismul producerii acesteia *in vivo* rămânând totuși insuficient precizat.

Moleculele MHC de clasă I prezintă antigenele virale endogene celulelor T CD8+ prin interacțiune cu TCR și molecule costimulatoare, conducând la distrugerea fibrelor musculare prin acțiunea citotoxică a celulelor T CD8+ (2, 7).

În PM și MCI predomină infiltratele musculare cu limfocite T CD8+(mecanism mediat celular), iar în DM predomină limfocitul B (mecanism mediat umoral), dar sunt prezente și limfocite TCD4+, celule dendritice, macrofage (5, 7).

O altă ipoteză este aceea că expresia MHC de clasă I în sine ar putea afecta funcționalitatea musculară printr-un mecanism cunoscut drept stres al reticulului endoplasmatic.

Celulele inflamatorii și celulele endoteliale activate eliberează citokine și chemokine, cel mai frecvent raportate la pacienții cu miozită fiind IL1α, IL1β și TNFα; aceste molecule induc expresia antigenelor MHC și ar putea avea de asemenea un efect direct asupra fibrelor musculare (TNFα) (1).

În DM, **implicarea microvaselor** constituie un mecanism patogenic important, așa cum o demonstrează manifestările clinice cum ar fi dilatarea capilarelor din patul unghial sau microinfarctele din aria periunghială. Aspectele histopatologice susțin de asemenea această ipoteză: infiltrate inflamatorii cu dispoziție perivasculară, pierderi la nivelul capilarelor („capillary drop out"), o manifestare precoce, care este uneori întâlnită chiar în lipsa infiltratelor inflamatorii.

Pierderea capilarelor și inflamația tisulară locală cauzează hipoxie și activarea celulelor endoteliale ceea ce agravează inflamația prin up-regulation asupra moleculelor de adeziune și eliberarea de citokine proinflamatorii (2).

Este încă neclar dacă autoanticorpii specifici miozitici au un rol în mecanismul producerii bolii sau sunt doar un efect al acesteia. Cei mai frecvenți, autoanticorpii anti Jo 1 sunt direcționați împotriva histidil t-ARN sintetazei care are o expresie crescută la nivelul fibrelor musculare în curs de regenerare; în consecință, țesutul muscular care a suferit o traumă urmată de regenerarea unor fibre musculare poate deveni țintă a sistemului imun. Autoanticorpii anti Jo 1 preced uneori debutul bolii, iar niveluri crescute ale acestora în ser se corelează cu nivelul de activitate al bolii, sugerând astfel nu numai că sunt un marker al bolii, dar că sunt implicați și în mecanismul patogenic al producerii acesteia.

6.3. Tablou clinic

Simptomele predominante întâlnite la pacienții cu PM sau DM sunt oboseala musculară și scăderea forței musculaturii proximale (2). Manifestările clinice ale DM includ pe cele ale PM, la care se adaugă o varietate de manifestări cutanate.

Simptome constituționale: pacienții pot prezenta fatigabilitate, stări febrile și scădere ponderală datorată inapetenței sau activității inflamatorii (3, 8).

Manifestările musculare reprezintă simptomele principale: slăbiciunea musculară și fatigabilitatea sunt cel mai pronunțate la nivelul grupelor musculare proximale ale membrelor. Slăbiciunea are adesea un debut subacut sau insidios (săptămâni, luni), este lent progresivă și cu o distribuție simetrică, de obicei nedureroasă, dar mialgiile pot apărea, mai frecvent în DM.

Tipic, datorită scăderii forței musculare la nivelul membrelor inferioare (centura pelvină) pacienții resimt dificultăți la ridicarea din poziția șezut, la urcarea și coborârea scărilor, neputând să se ridice de pe un scaun fără susținerea mâinilor (semnul "taburetului") (6).

Afectarea musculaturii centurii scapulo-humerale determină apariția dificultății la ridicarea brațelor deasupra capului, la ridicarea unui obiect de pe un raft sau chiar la periatul părului.

Musculatura flexoare a gâtului este de obicei afectată, ducând la imposibilitatea ridicării capului de pe pernă. În cazuri rare, poate apărea insuficiența respiratorie cauzată de slăbiciunea mușchiului diafragm sau a musculaturii toracice.

Slăbiciunea mușchilor faringieni poate cauza disfonie sau disfagie, conducând în unele cazuri la dificultăți de alimentare și pneumonie de aspirație.

Mușchii oculari și cei faciali nu sunt implicați în PM/DM cu excepția cazurilor în care se asociază miastenia gravis (2, 3, 8).

Evaluarea slăbiciunii musculare se obiectivează prin testing-ul muscular: testarea manuală a forței musculare pe o scală de la 0 la 5:

- 0: absența contracției musculare;
- 1: contracția palpabilă, dar mișcarea este absentă sau foarte redusă;
- 2: mișcare posibilă, dar nu împotriva gravitației;
- 3: mișcare antigravitațională posibilă;
- 4: mișcarea este posibilă împotriva unei rezistențe manuale;
- 5: normal: mișcarea este posibilă contra unei rezistențe manuale mari (5).

Afectarea cutanată

Manifestările cutanate ale DM variază de la ușoare la severe și pot în unele cazuri domina tabloul clinic. Frecvent preced simptomele musculare cu luni sau chiar ani, însă pot apărea simultan sau le urmează în evoluție pe acestea. În unele cazuri, leziunile cutanate reprezintă singura manifestare (*DM amiopatică sau DM sine myositis*).

Tipurile afectării cutanate la pacienții cu DM sunt:

- *Papulele Gottron*: considerate patognomonice, sunt papule eritemato-scuamoase sau violacee simetrice sau placarde localizate la nivelul proeminențelor osoase, în mod particular pe fața dorsală a articulațiilor metacarpo-falangiene sau interfalangiene; alte posibile localizări sunt pe fața dorsală a pumnului, la nivelul coatelor sau genunchiului; *Semnul Gottron* este reprezentat de un eritem macular cu aceeași distribuție ca și papulele Gottron (figura 6.2.A,C,D);
- *Rash-ul heliotrop* (figura 6.1), de asemenea considerat patognomonic, este un eritem periorbitar violaceu - liliachiu, afectând în special pleoapa superioară, în mod frecvent însoțit și de edem; se întâlnește la mai puțin de 50% dintre pacienții cu DM;

Figura 6.1. *Leziuni cutanate de DM: rash heliotrop, eritem în "V" la nivelul decolteului*

Figura 6.2. *Mână cu aspect de DM: semnul Gottron (A,C,D); Eritem în "V"(B)*

- Eritemul macular localizat la nivelul umerilor și toracelui posterior (*semnul "șalului"*), gâtului și decolteului (*eritem în "V"*) (figura 6.1 si figura 6.2.B);
- Eritem periunghial, telangiectazii ale pliului unghial, hipertrofia cuticulelor (*semnul "manichiurii"*) (figura 6.3);

Figura 6.3. *Semnul "manichiurii"*

- Hiperkeratoză, fisuri la nivelul fețelor laterale și palmare a degetelor, frecvent sub forma unei erupții exfoliative pe fața palmară a primelor 3 degete ("*mâna de mecanic*");
- *Pruritul* este frecvent la pacienții cu DM, mai ales la nivelul scalpului;
- *Calcificări* subcutanate (prin depozite de hidroxiapatită) dispuse la nivelul coatelor, genunchilor (figura 6.4), rar apar și la nivelul fasciilor, pot fistuliza, se întâlnesc frecvent în formele de DM juvenilă (4, 6).

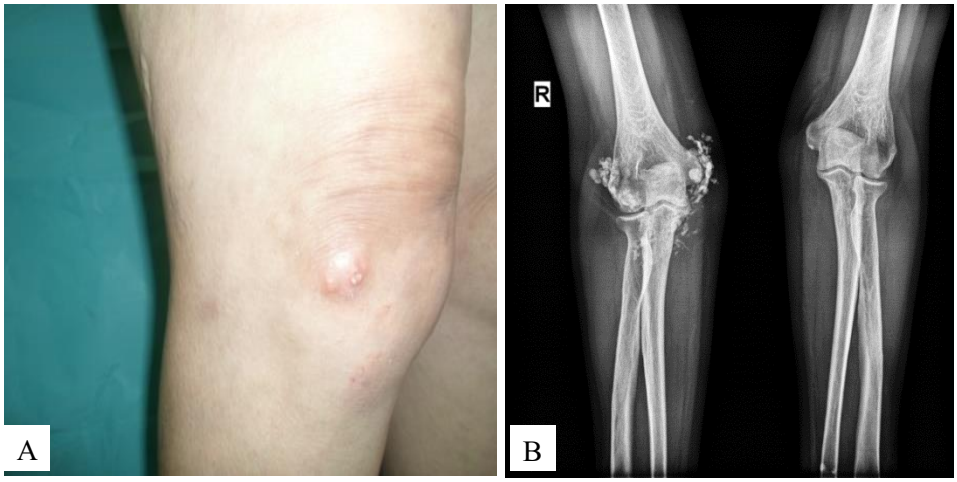


Figura 6.4. *Calcinoză genunchi: calcificări în mase compacte în tegument și țesutul subcutanat; clinic (A) și radiologic (B)*

- Manifestări cutanate mai puțin frecvente în DM sunt eritem generalizat sever, cu leziuni veziculo-buloase și ulcere în unele cazuri; paniculita, alopecie (2, 4 ,5, 8).

Implicarea vasculară

Fenomenul Raynaud este mai frecvent la pacienții cu sindrom antisintetază. *Vasculita* poate cauza livedo reticularis iar în cazurile severe, în special la copii, poate conduce la necroza porțiunii distale a degetelor (4, 8).

Manifestări articulare

Artralgia și artrita se întâlnesc la 20-70% dintre pacienții cu DM/PM. Artrita este în mod obișnuit non-erozivă și localizată la nivelul articulațiilor mici ale mâinii și piciorului (4, 8).

Manifestări pulmonare frecvent întâlnite în DM/PM sunt:

- *Fibroza pulmonară interstițială*, întâlnită la aproximativ 70% dintre pacienți dacă se practică CT scan de înaltă rezoluție, teste funcționale pulmonare și DLCO în vederea diagnosticului; este în mod frecvent asimptomatică și lent progresivă, dar rar, poate surveni o formă acută cu prognostic vital sever (2, 3);
- *Disfuncția pulmonară restrictivă* prin slăbiciunea musculaturii respiratorii (diafragm, mușchi intercostali);
- *Pneumonie de aspirație* la pacienții cu afectarea musculaturii faringelui (disfagie) (4, 8).

Manifestări cardiace

Afectarea cardiacă asimptomatică în DM/PM constă în anomalii de conducere și aritmii decelate prin ECG. La unii pacienți pot apărea aritmii simptomatice, cardiomiopatie și insuficiență cardiacă congestivă; în aceste cazuri, mecanismul fiziopatologic este constituit de miocardită, boală arterială coronariană și implicarea vaselor mici de la nivelul miocardului.

La pacienții cu DM/PM sau alte miopatii inflamatorii, implicarea miocardului ar trebui diagnosticată pe baza nivelelor serice crescute ale izoformei I (cardiace) a troponinei, alte izoforme fiind nespecifice deoarece sunt exprimate și în mușchiul scheletic adult (2).

Manifestări gastro-intestinale

Cum a fost menționat și anterior, uneori pot apărea dificultăți ale deglutiției la pacienții cu DM/PM; sunt mai frecvente la pacienții cu MCI; în unele cazuri pot fi foarte severe, conducând la denutriție sau pneumonie de aspirație.

Refluxul gastro-esofagian se întâlnește la 15-50% dintre pacienți, din cauza implicării esofagului inferior.

Rar, vasculita afectând vasele tractului gastro-intestinal poate conduce la hemoragii digestive (2).

6.4. Explorări paraclinice

Modificări biochimice - *Sindromul miopatic*

Pacienții cu DM/PM au niveluri serice ridicate ale **enzimelor musculare**.

Cel mai sensibil indicator al lezării musculaturii scheletice este nivelul seric crescut de *creatinkinază (CK)*; totuși, acesta este nespecific pentru miozită, putând fi prezent și în alte afecțiuni și temporar crescut după traumatisme musculare. Mai mult, 10-20% dintre pacienții cu miozită, pot avea niveluri

serice normale ale CK la momentul diagnosticului (mai frecvent pentru DM sau MCI). Alte situații în care pacienții cu miozită au niveluri normale ale CK sunt formele de boală severă, cu atrofie musculară avansată sau miozita asociată neoplaziilor.

CK reprezintă un indicator al necrozei fibrei musculare, având utilitate în monitorizarea pacienților (5).

Mioglobina, transaminaza glutamoxalacetică (TGO), transaminaza glutamic-piruvică (TGP), lactic dehidrogenaza (LDH) și *aldolaza* sunt de asemenea crescute, fiind eliberate din țesutul muscular. Niveluri foarte crescute ale mioglobinei indică un risc crescut de insuficiență renală. Unii pacienți pot avea niveluri normale ale CK serice, dar niveluri crescute ale aldolazei (2, 5).

Sindromul inflamator nespecific

VSH poate crește în 50% din cazuri, mai ales în perioadele de activitate a suferinței (2).

Sindromul imunologic

Este încă neclar dacă autoanticorpii sunt parte a mecanismului de producere al bolii sau reprezintă un epifenomen; sunt prezenți în 60-70% din cazurile de miozită și pot fi împărțiți în autoanticorpi specifici miozitei și autoanticorpi asociați miozitei.

Autoanticorpii specifici miozitei au o mare specificitate pentru miozită, dar o sensibilitate scăzută și sunt clasificați în 3 categorii:

- *Autoanticorpi anti aminoacil t-ARN sintetaza (anti ARS)*;
- *Autoanticorpi anti Mi-2*;
- *Autoanticorpi anti particule receptoare de semnal (anti SRP)*.

Cei mai frecvenți sunt ***autoanticorpii anti t-ARN sintetaza***, enzimă prezentă în citoplasma tuturor celulelor din organism, cu un rol central în sinteza ARN prin legarea de aminoacizi la ARN. Dintre aceștia, cei mai frecvenți sunt autoanticorpii anti Jo-1 dirijați împotriva histidil t-ARN sintetazei (aproximativ 20% dintre pacienții cu DM/PM). Studii bioptice recente au demonstrat o expresie crescută a acestei enzime în fibrele musculare ale pacienților cu miozită, în mod particular în fibrele aflate în curs de regenerare. Aceasta sugerează că țesutul muscular supus unei forme de traumă și aflat în proces de regenerare poate deveni țintă a sistemului imunitar.

Autoanticorpii anti Jo-1 sunt de obicei prezenți la momentul diagnosticului și pot precede instalarea simptomelor musculare; de asemenea, se pare ca aceștia sunt corelați cu nivelul activității bolii, susținând teoria implicării acestora în mecanismul patogenic (2).

Alți autoanticorpi antisintetază mai puțin frecvenți sunt: anti PL-7, anti PL-12, anti OJ, anti EJ și anti KS.

Fenotipul clinic asociat cu autoanticorpii anti ARS, cunoscut drept sindrom antisintetază, include miozita, boala pulmonară interstițială, sindrom Raynaud, poliartrita nonerozivă simetrică la nivelul articulațiilor mici, „mâna de mecanic", și febră la debut și în perioadele de activitate ale bolii (2, 9).

Autoanticorpii anti Mi-2 sunt direcționați împotriva unui antigen nuclear cu activitate de remodelare nucleosomală și sunt prezenți la 5-10% din pacienții cu miozită. Inițial au fost asociați DM (21%), dar pot fi prezenți și în PM (9%) și MCI (8%) (2, 8).

Fenotipul clinic asociat ***autoanticorpilor anti SRP*** este controversat; ar putea include PM severă și rezistentă la tratament cu afectare cardiacă (2, 4).

Prezența ***autoanticorpilor asociați miozitei*** la pacienți cu miozită sunt nespecifici, făcând necesară investigarea unei boli mixte de țesut conjunctiv (BMTC) sau a unui sindrom overlap.

- Anti PM-Scl: miozită asociată sclerozei sistemice;
- Anti RNP: indică prezența BMȚC sau a unui sindrom overlap;
- Anti Ku: polimiozita asociată sclerozei sistemice;
- Anti Ro52 sunt cei mai frecvenți autoanticorpi asociați miozitelor (6-37%); ei sunt întâlniți la pacienții cu sindrom overlap și sindrom Sjögren, sau LES, dar și la pacienții cu miozită fără sindrom overlap (4, 8).

ANA sunt detectați la 60-70% din cazuri, un titru mai crescut al acestora putând indica asocierea cu o boală de țesut conjunctiv (2).

Investigații imagistice

Electromiografia(EMG) în DM/PM prezintă *potențiale de unitate motorie polifazice* de durată și amplitudine scăzute; un traseu de tip miopatic la testarea electromiografică susține diagnosticul de DM/PM, dar nu este specific(4,5,6).

Se mai pot evidenția apariția unor *descărcări repetitive, pseudomiotonice* și *fibrilații spontane de repaus* (5).

De asemenea, o EMG normală nu poate exclude diagnosticul, deoarece anomaliile musculare pot fi focale. Prezența modificărilor pe EMG poate dirija locul biopsiei musculare (5).

Studiile vitezei de conducere nervoasă sunt normale în miopatiile inflamatorii, cu excepția MCI care poate asocia tulburări de tip neuropatic (4).

Biopsia musculară are un rol important în diagnosticul MII, făcând parte din criteriile de diagnostic. Astfel, ar trebui executată în toate cazurile, pentru a confirma modificările inflamatorii și pentru a se putea exclude alte miopatii. Există mai multe lucruri de considerat în interpretarea unei biopsii musculare: mușchiul selectat trebuie să fie simptomatic, dar nu atrofic; modificările histopatologice nu sunt specifice și nu se corelează cu intensitatea bolii; o biopsie normală nu exclude diagnosticul, deoarece modificările pot fi focale (2, 4).

Caracteristicile histopatologice ale miozitei inflamatorii sunt:

- Infiltrate inflamatorii cu celule mononucleare, în principal limfocite T,macrofage și fibre degenerate, necrotice (faza acută);
- Fibre aflate în proces de regenerare, fibrozare și atrofie musculară (faza tardivă) (5).

Localizarea infiltratelor inflamatorii, precum și tipul predominant de celulă inflamatorie variază în funcție de tipul miopatiei:

- ***În PM***, infiltratul inflamator este localizat în principal în endomisium, înconjurând fibra musculară și părând că o invadează pe aceasta; nu există fibre necrotice; celulele predominante sunt limfocitele T CD8+;
- ***În DM***, infiltratele inflamatorii au o localizare perivasculară și la nivelul perimisiumului fiind dominate de limfocite T CD4+ și macrofage. Pierderea capilarelor este o modificare foarte precoce, care se poate observa uneori chiar în absența infiltratelor inflamatorii;
- Modificările histopatologice constatate *în MCI* în stadiile precoce de boală sunt asemănătoare cu cele constatate în PM și de aceea aceste două afecțiuni sunt nediferențiabile la acest moment; în faze mai avansate ale MCI, se poate constata prezența de vacuole bine delimitate și depozite amiloide (2, 4, 5).

Biopsia tegumentară este utilă doar în cazurile de DM. Modificările anatomopatologice au un aspect asemănător cu cele din lupus (5).

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) musculară a fost folosită recent pentru diferențierea între mușchiul normal, edemul muscular ca semn precoce de inflamație și infiltrarea adipoasă sau fibroasă a țesutului muscular (2, 4).

6.5. Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic cele mai utilizate sunt cele propuse de Bohan și Peter în 1975 (tabel 6.2) (5, 6, 8).

Totuși, la momentul când Bohan și Peter au dezvoltat aceste criterii, autoanticorpii specifici miozitei nu fuseseră încă identificați și examenul RMN nu era încă o tehnologie la îndemână; de asemenea, aceste criterii nu pot diagnostica MCI.

Tabel 6.2.*Criteriile de diagnostic pentru DM/PM Bohan și Peter - 1975.*

Criterii individuale:

1. ***Slăbiciune musculară proximală, simetrică*** (musculatura centurilor și posterioară a gâtului, progresând pe perioade de săptămâni sau luni, cu sau fără disfagie sau afectarea musculaturii respiratorii);
2. ***Biopsie musculară pozitivă pentru miozită*** (necroza fibrelor musculare de tip 1 sau 2, fagocitoză, regenerare, atrofie perifasciculară, variație în mărimea fibrelor și infiltrat inflamator);
3. ***Valori serice crescute ale enzimelor musculare*** (CK, aldolaza, TGO, LDH);
4. ***Model EMG caracteristic miopatic*** (cu potențiale polifazice scurte, fibrilații spontane secundare iritabilității inserționale și descărcări bizare de înaltă frecvență);
5. ***Manifestări cutanate tipice pentru dermatomiozită***.

Polimiozita	**Dermatomiozita**
Certă: criterii 1-4 pozitive	*Certă*: 5 + oricare 3 criterii pozitive de la 1 la 4
Probabilă:oricare 3 criterii pozitive dintre 1-4	*Probabilă*:5+oricare 2 criterii pozitive de la 1 la 4
Posibilă: oricare 2 criterii pozitive dintre 1-4	*Posibilă*:5 +oricare altul pozitiv de la 1 la 4

6.6. Forme clinice

Miozita cu corpi de incluziune (MCI) afecțiune predominantă la sexul masculin, după vârsta de 50 de ani. Debutul slăbiciunii musculare este insidios, fiind interesată atât musculatura proximală, cât și cea distală a membrelor bilateral, asimetric, însă afectează în special musculatura anterioară a coapselor (mușchiul cvadriceps) determinând atrofia severă a acesteia.

Unii pacienți pot prezenta neuropatie periferică, cu modificare de reflexe osteotendinoase, pe EMG fiind decelabile atât modificări miopatice cât și neuropatice. Imunologic pot prezenta ANA pozitiv, dar anticorpii specifici miozitici (ex: Ac anti Jo-1) lipsesc. Biopsia musculară poate evidenția prezența de vacuole bine delimitate și depozite de β amiloid.

Pacienții cu MCI nu răspund la corticoterapie și imunosupresoare (4, 5).

PM/DM asociată cu neoplazia– există o asociere între dermatomiozită și multiple neoplazii (limfoame, pulmonar, sân, ovarian, colon) (2).

Dermatomiozita juvenilă asociată cu vasculita: pacienții prezintă cel mai frecvent slăbiciune musculară, fatigabilitate, rash cutanat și uneori febră. Afectarea cutanată este asemănătoare celei din DM adultului. Leziunile vasculitice apar sub formă de ulcerații și perforații gastrointestinale. Calcinoza, ulcerațiile cutanate și lipodistrofia sunt mult mai frecvent întâlnite în formele juvenile (2, 10).

6.7. Diagnostic diferențial

Există câteva alte afecțiuni care trebuie excluse înainte de a stabili diagnosticul de miopatie inflamatorie idiopatică:

- *Miozita indusă de medicamente* (statine, corticosteroizi, AZA, HCQ) și *cea indusă de alcool*;
- *Afecțiuni endocrine cu implicare musculară* (hipo/hipertiroidia, boala Cushing, boala Addison);
- *Miozitele infecțioase*: HIV, boala Lyme, toxoplasmoza;
- *Afecțiuni neuromusculare*: distrofii musculare, afecțiuni ale plăcii neuro-motorii (miastenia gravis, sindromul Eaton-Lambert), afecțiuni demielinizante – scleroza laterală amiotrofică;
- *Miopatii metabolice* (perturbări ale stocării glicogenului, anomalii ale metabolismului lipidic, miopatii mitocondriale, dezechilibre nutriționale și hidroelectrolitice);
- *Sarcoidoza, boala Behcet, fibromialgia* (2, 8).

6.8. Tratament

Tratamentul miopatiilor inflamatorii trebuie instituit cât mai precoce, principalele obiective fiind:

- remiterea inflamației și distrugerii țesutului muscular;
- îmbunătățirea forței musculare;
- prevenirea și tratarea complicațiilor(5).

Tratamentul non-farmacologic

Exercițiile fizice supervizate de un kinetoterapeut sunt adaptate în funcție de etapa evolutivă a bolii și de testing-ul muscular. Sunt recomandate mișcări pasive în formele severe (12). Trebuie asociate tratamentului imunosupresor în vederea recuperării funcției musculare, prevenției atrofiilor și contracturilor musculare. În cazuri severe, trebuie luate măsuri pentru prevenirea pneumoniei de aspirație. Pacienții cu DM trebuie educați în vederea evitării expunerii la radiațiile UV (2, 11, 12).

Tratamentul farmacologic

Glucocorticoizii

Tratamentul cu glucocorticoizi îmbunătățește substanțial supraviețuirea și reduce simptomatologia la pacienții cu DM/PM fiind principala opțiune terapeutică. Totuși, deoarece nu s-au efectuat trialuri controlate, dozele și durata tratamentului sunt neclare; o doză de start crescută de Prednison sau de echivalenți ai săi (0.75-1mg/kgc/zi până la 2mg/kgc/zi) este de obicei recomandată, doză care trebuie menținută 4 până la 12 săptămâni.

Scăderea dozelor poate începe după o lună și trebuie ghidată de funcția musculară; cea mai frecventă rată de reducere folosită este de 10-20% din doza zilnică în fiecare lună până când se ajunge la nivelul cel mai scăzut care controlează boala (de obicei 5-15mg/zi sau 10-25mg la fiecare două zile) menținută o perioadă îndelungată de până la 1-2ani (având drept scop menținerea remisiunii și prevenirea recăderilor).

Formele de boală agresive cu afectare musculară extinsă și afectarea organelor interne necesită puls-terapie cu Metilprednisolon 1g/zi, 3 zile consecutiv (2, 5).

În timpul tratamentului pacienții trebuie atent monitorizați pentru a preveni și trata efectele nedorite induse de steroizi, în special hipopotasemia care produce slăbiciune musculară, și care poate fi greșit interpretată ca activitate miozitică; de asemenea, tratamentul pe termen lung poate duce la apariția miopatiei induse de sterozi, care poate fi dificil de diferențiat de boala activă (2). Se vor asocia suplimente de calciu și vitamina D, eventual bisfosfonați ținând cont de riscul apariției osteoporozei la tratamentul cu glucocorticoizi.

Medicamente imunosupresoare

Introducerea imunosupresoarelor în tratament ar trebui luată în considerare precoce în cazurile severe, cu prognostic negativ și de asemenea, pentru a reduce apariția efectelor adverse asociate corticoterapiei de lungă durată și în cazul pacienților non-responsivi la corticoterapie (2).

Drogurile imunosupresoare cel mai frecvent indicate pacienților cu miozită sunt:

- **Metotrexatul** în doze de 15-25mg/săptămână (în doze similar celor din PR) în asociere cu acid folic, cu monitorizarea funcției hepatice, hematologice, efectelor pulmonare.

- **Azatioprina** 2-3mg/kgc/zi asociată glucocorticoizilor pare să îmbunătățească performanța funcțională (2).

Alți agenți imunosupresori utilizați mai pot fi:

- **Ciclofosfamida** deși nu are rezultate superioare MTX și AZA, pare a avea efect favorabil în fibroza pulmonară interstițială; doza recomandată este de 2mg/kgc/zi;
- **Ciclosporina** și **Tacrolimusul** sunt utilizate în formele juvenile de DM sau la pacienții cortico-rezistenți; Ciclosporina a fost folosită cu efecte benefice în boala pulmonară interstițială (11, 12);
- **Hidroxiclorochina** poate fi folosită în tratarea manifestărilor cutanate ale DM, în doze de 200-400mg/zi.

Imunoglobulinele intravenoase sunt indicate în formele severe, refractare de DM/PM și MCI, fiind asociate cu o ameliorare semnificativă a forței musculare; totuși, pentru a menține efectele benefice, pacienții au necesitat administrări intravenoase de imunoglobuline la fiecare 4 – 8 săptămâni (2, 5).

Terapia biologică

Agenții biologici (anti TNF α, Rituximab) au fost utilizați pentru tratarea unui număr foarte mic de pacienți, cu efecte pozitive, însă utilitatea reală a acestora rămâne să fie confirmată de studii ulterioare (11, 12).

6.9. Monitorizarea tratamentului

Răspunsul la tratament poate fi apreciat prin examen clinic (testarea forței musculare) și evaluare biologică prin dozarea CK-ului, VSH-ului și efectuarea de EMG (4, 5).

6.10. Evoluție și prognostic

PM/DM sunt afecțiuni cu evoluție cronică ondulantă. Subgrupurile clinice de pacienți miozitici cu prognostic negativ sunt acelea la care boala a fost prezentă pentru mai mult de 6 luni înaintea începerii tratamentului, cei cu slăbiciune musculară severă și cei cu disfagie. Miozita asociată malignităților are de asemenea un prognostic negativ. Subgrupuri serologice diferite de pacienți miozitici au prognostic diferit: anticorpii anti Mi-2 par a fi asociați cu o evoluție mai ușoară și o rată de supraviețuire >90% la 5 ani. Pacienții cu anticorpi anti sintetază au un prognostic nefavorabil, dar cu o rată de supraviețuire la 5 ani de peste 65%; cel mai nefavorabil prognostic îl au pacienții pozitivi pentru autoanticorpii anti SRP, la care rata supraviețuirii este de 30% (4).

Există o serie de factori de prognostic nefavorabil:

- debut la vârstă înaintată;
- afectare musculară severă;
- afectare viscerală importantă (pulmonară, cardiacă, gastrointestinală);

- lipsa de răspuns la tratamentul imunosupresor;
- miozita asociată neoplaziei;
- MCI;
- prezența anticorpilor antisintetază (11).

Bibliografie selectivă:

1. Lundberg I.Inflammatory muscle disease - etiology and pathogenesis (myositis). In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elservier 2010, 1457-1469.
2. Nagaraju K., Lundberg I. Inflammatory Diseases of Muscle and Other Myopathies. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1404-1430.
3. Wortmann R. Idiopathic Inflammatory Myopathies- Clinical Features. In: Klippel J.,Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 363-367.
4. Spencer R. Inflammatory muscle diseases. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 167-173.
5. Predețeanu D. Boli inflamatoare musculare. Polimiozita/Dermatomiozita. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 399-417.
6. Vreju F., Ciurea P. Miopatii inflamatorii. Polimiozita. Dermatomiozita.In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 87-106.
7. Rider L., Miller F. Idiopathic Inflammatory Myopathies- Pathology and Pathogenesis. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 368-374.
8. Oddis C., Ascherman D.Clinical features, classification, and epidemiology of inflammatory muscle disease. In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier. 2010, 1439-1455.
9. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine (Baltimore).1991, 70, 360–374.
10. Ramanan A., Feldman B. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. Rheum Dis Clin North Am. 2002, 28, 833–857.
11. Miller F.Management of inflammatory muscle disease. In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier. 2010, 1471-1478.
12. Oddis C. Idiopathic Inflammatory Myopathies- Treatment and Assessment. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 375-380.

7 SCLERODERMIA

Sclerodermia sau scleroza sistemică este o afecțiune sistemică cronică a țesutului conjunctiv, heterogenă, de etiologie necunoscută, ce se caracterizează prin fibroză la nivelul pielii și organelor interne, având ca substrat disfuncția endotelială ce determină vasculopatia vaselor mici, disfuncție fibroblastică cu producerea de colagen în exces și fibroză (1).

Clasificarea sclerodermiei

Există două forme clinice majore de sclerodermie:

- *Localizată* (interesează doar tegumentul): morphea (sclerodermia în plăci) și sclerodermia lineară, sclerodermia „*en coup de sabre*";
- *Sistemică* (afectează atât tegumentul, cât și organele interne): sclerodermia sistemică cu afectare cutanat difuză și sclerodermia sistemică cu afectare cutanat limitată (2).

7.1. Epidemiologie

Sclerodermia este o afecțiune rară, cu o prevalență ce diferă în funcție de rasă și distribuția geografică, incidența anuală fiind de aproximativ 20 de cazuri la 1 milion de indivizi în populația generală. Afro-americanii au o incidență mai ridicată pentru sclerodermia sistemică forma difuză comparativ cu rasa albă, dezvoltând forme mai grave de boală. Femeile sunt de 3 ori mai predispuse decât bărbații de a dezvolta sclerodermie sistemică (raport de 3:1) (3, 4). Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați între 35 și 50 de ani (4).

7.2. Etiopatogenie

Etiologia sclerodermiei nu este pe deplin înțeleasă, dar există o serie de factori de risc ce ar putea fi responsabili de apariția bolii.

Factorii genetici

În sclerodermie rolul factorilor genetici rămâne incomplet definit. Mai mult de atât, la gemenii monozigoți și dizigoți există o rată scăzută de concordanță a bolii. S-a demonstrat că 1,6% dintre pacienții cu sclerodermie au o rudă de gradul întâi cu aceeaşi patologie, indicând o contribuție genetică importantă la susceptibilitatea bolii. Studiile efectuate au arătat că anumite

etnii au o prevalență crescută pentru sclerodermia difuză, cum este exemplul Americanilor Nativi Choctaw din Oklahoma (5, 6).

Riscul pentru alte boli autoimune, inclusiv lupus eritematos sistemic şi poliartrita reumatoidă, este, de asemenea, crescut la rudele de gradul întâi ale pacienților cu sclerodermie. Investigațiile genetice s-au concentrat pe polimorfisme de gene candidate, în special cele implicate în reglarea imunității şi inflamației, funcției vasculare și homeostaziei țesutului conjunctiv (5).

Factorii de mediu

Dintre factorii de mediu cei mai studiați sunt: factorii chimici, infecțioși (Citomegalovirus şi Parvovirusul B19), profesionali, dar și unele medicamente.

Substanțele chimice cu rol în declanșarea bolii sunt: policlorura de vinil, rășinile epoxi (din vopsele și lacuri), pulberi de siliciu, silicon (implante de silicon), hidrocarburi aromatice (toluen, benzen, tricloretilena). Medicamentele cu potențial declanșator al bolii sunt: bleomicina, amfetamina, cocaina, pentazocin (6, 7).

Patogenia

Din punct de vedere patogenic sunt descrise următoarele etape:

- disfuncția endoteliului și injurie vasculară;
- activarea sistemului imun;
- inflamația;
- procesul de fibroză tisulară.

Disfuncția celulei endoteliale determină *injuria vasculară* și reprezintă primul eveniment patogenic urmat de activarea imună. Injuria vasculară progresează în timp conducând la apariția unor sechele clinice importante.

Microvasculopatia reprezintă primul proces, fiind evidențiată prin modificări capilaroscopice periunghiale la pacienții cu fenomen Raynaud izolat ce prezintă risc crescut de sclerodermie sistemică.

În activarea celulei endoteliale intervin mai mulți factori: limfocitul T citotoxic, citokine proinflamatorii și autoanticorpi anti celulă endotelială. Celula endotelială activată exprimă VCAM-1 (molecule de adeziune celulară vasculară) și E selectina cu rol în activarea plachetară. Aceasta este o caracteristică importantă în lezarea vasculară fiind asociată cu eliberarea de TGF-β, PDGF, tromboxan A_2 ce potențează vasoconstricția și contribuie la activarea fibroblastului.

Anomaliile funcționale ale endoteliului vascular includ un dezechilibru între factorii vasodilatatori (oxid nitric și prostaciclina) și vasoconstrictori (endotelina-1) în favoarea netă a componentelor vasoconstrictoare. Endotelina-1 (ET-1) promovează adeziunea leucocitelor, proliferarea celulelor musculare netede și activarea fibroblastului, în final contribuind la cascada fibrinolitică și a coagulării (formarea de depozite de fibrină și a trombozelor) (1, 7).

O serie de citokine sunt implicate în declanșarea și întreținerea procesului fibrotic: IL-2 (produsă de limfocitele T CD4+, având rol în inducerea injuriei endoteliale), IL-6 (secretată de limfocitul B activat, este una din citokinele ce intervine în activarea fibroblastului și stimularea sintezei de colagen), IL-1, IL-4, TNFα, TGFβ, PDGF.

Imunitatea umorală se manifestă prin producția de autoanticorpi specifici (Ac anti centromer, Ac anti topoizomeraza 1), precum și Ac nespecifici (FR, ANA pozitivi la un număr mare de pacienți) (1, 6, 7).

În apariția leziunilor tisulare un rol central îl dețin limfocitele T activate CD4+ și CD8+ (predominant la nivel pulmonar), monocitele și macrofagele ce sunt descrise încă din fazele precoce determinând apariția de *infiltrate celulare inflamatorii* perivasculare ce participă la formarea fibrozei.

În urma activării fibroblastului este stimulată o secreție exagerată de colagen, rezultând **procesul de fibroză** responsabil de modificările structurale tisulare - leziunea caracteristică sclerodermiei (1).

7.3. Tablou clinic

La pacienții cu sclerodermie sistemică manifestările clinice sunt consecința injuriei vasculare și fibrozei tisulare extinse, principalele leziuni implicând pielea și organele interne (plămân, tub digestiv, cord și rinichi).

Fenomenul Raynaud reprezintă cea mai frecventă formă de prezentare la debut și se caracterizează prin apariția unor episoade recurente de vasospasm paroxistic (ca urmare a unui răspuns vasomotor exagerat al circulației arteriale digitale) declanșat de expunerea la frig, stres emoțional. De obicei afectează frecvent degetele mâinilor și mai rar ale picioarelor, dar poate interesa și lobul urechii, nasul, limba. Clasic se descriu 3 faze:

- paloarea secundară vasospasmului (albirea degetelor cu o zonă de demarcație proximală bine delimitată);
- cianoza secundară ischemiei (albăstrirea zonei afectate);
- hiperemia reactivă prin reperfuzie (înroșirea degetelor) (3, 8).

Pentru definirea fenomenului Raynaud nu este obligatorie prezența celor 3 stadii. La pacienții cu sclerodermie de obicei lipsește faza hiperemică ținând cont de anomaliile structurii vasculare. Simptomatologia este reprezentată de durere, parestezii (3, 8).

Fenomenul Raynaud poate fi întâlnit la 3-15% din populația generală, cu un raport femei: bărbați de 3-4:1, cu debut de obicei la vârste tinere (15-30 ani), majoritatea prezentând forme de fenomen Raynaud primitiv (absența unei cauze definite al atacului de vasospasm) (4, 9).

Tabel 7.1. *Caracteristicile fenomenului Raynaud primitiv și secundar (9)*

Caracteristicile fenomenului Raynaud primitiv	Caracteristicile fenomenului Raynaud secundar
Simetria atacurilor intermitente de vasospasm	Asimetria afectării
Absența unei afectări vasculare periferice	Prezența semnelor și simptomelor altor boli (ex: colagenoze, boli endocrinologice).
Absența ulcerațiilor sau gangrenelor digitale	Semne de ischemie: ulcerații digitale
Aspect normal capilaroscopic	Aspect patologic capilaroscopic
Teste de laborator normale (ANA, VSH)	Teste de laborator modificate (ANA pozitiv, crioglobulinemie).
	Prezența durerii în timpul atacului
	Vârsta de debut peste 40 ani

Principalele *cauze ale fenomenului Raynaud secundar* sunt:

- Colagenoze (cele mai frecvente): sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, dermatomiozita, polimiozita și vasculitele;
- Hematologice: crioglobulinemia, paraproteinemia, policitemia.
- Endocrine: hipotiroidism, feocromocitom, sindrom carcinoid;
- Cauze mecanice: vibrații, sindromul de apertură toracică, coasta cervicală, ocluzii vasculare;
- Medicamente: simpatomimetice, agoniști serotoninergici (sumatriptan), agenți chimioterapici (bleomicina, cisplatin, vinblastina), ergotamina, cofeina, nicotina (9).

Afectarea cutanată

Îngroşarea tegumentelor este semnul distinctiv al sclerodermiei. Aproape toți pacienții prezintă modificarea tegumentului datorită producției excesive de colagen, cu distribuție la nivelul degetelor, mâinilor, antebrațelor, regiunea distală a gambelor, picioarelor, feței și mai rar toracelui anterior și coapse, în funcție de formele clinice.

Sclerodermia sistemică este împărțită în:

- *Forma cutanat limitată*: afectează tegumentul de la nivelul feței și distal de coate și genunchi, însă cele mai frecvente localizări sunt la nivelul degetelor mâinilor și feței.
- *Forma cutanat difuză:* implică îngroșarea tegumentară de la nivelul membrelor și regiunea toracică (4).

Afectarea cutanată implică 3 stadii evolutive: edematos, fibrotic și atrofic.

1. Stadiul edematos (figura 7.1): degetele sunt tumefiate, cu aspect pufos, pierderea pliurilor, aspect uscat al tegumentelor însoțit de prurit. Acest stadiu inflamator poate dura câteva luni (8).

Figura 7.1. *Mână: stadiul edematos*

2. Stadiul fibrotic: urmează după cel edematos, tegumentele își pierd elasticitatea, devin rigide, ceroase, aderente la planurile profunde cu ștergerea pliurilor cutanate, distrugerea foliculilor piloși.

La nivelul degetelor mâinii se observă pierderea mobilității, fixarea în flexie („aspect de gheară") (figura 7.3). Secundar vasculopatiei apar ulcerații ale pulpei degetelor (ce se pot infecta) și formarea de cicatrici stelate. În evoluție se asociază resorbția osoasă a falangei distale cu scurtarea degetelor (acroosteoliza).

Sclerodactilia descrie limitarea modificărilor fibrotice la nivelul degetelor (figura 7.2)

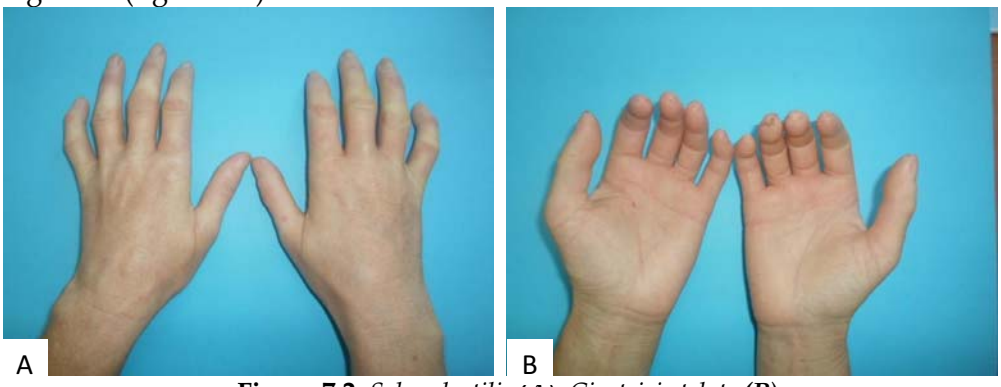


Figura 7.2. *Sclerodactilie* ***(A).*** *Cicatrici stelate* ***(B)***

Figura 7.3. *Mâini cu aspect de „gheară"*

La nivelul feței (figura 7.4) se observă pierderea mobilității, aceasta devenind inexpresivă, cu tegument întins și strălucitor, ștergerea ridurilor de expresie, subțierea buzelor, nas efilat, formarea de pliuri radiale periorale, microstomie, reducerea aperturii orale, având un aspect de „icoană bizantină" (4, 7, 8).

Figura 7.4. *Facies sclerodermic: aspect de „icoană bizantină"*

3. Stadiul atrofic*:* pielea devine subțire, întinsă ce se poate ușor ulcera la traumatisme minime. În acest stadiu tegumentul se poate înmuia la nivelul toracelui și membrelor superioare, simulând un aspect normal clinic, determinând o ameliorare a mobilității și reapariția pilozității antebrațului (4, 8).

Alte modificări cutanate întâlnite sunt:

- Tulburări ale pigmentării ce constau în alternanța hiperpigmentare/hipopigmentare la nivelul feței, brațelor și trunchiului determinând aspectul de „sare și piper”.
- Telangiectazii (figura 7.5) ce semnifică vasodilatația unor venule postcapilare, care dispar la digitopresiune; sunt descrise la nivelul degetelor, palmelor, feței și mucoaselor, însă pot fi prezente și la nivelul toracelui (4, 10).
- Calcinoza (figura 7.6): este mai frecventă în forma cutanat limitată, însă poate fi prezentă și în stadiile tardive ale formelor difuze, constând în depozite de hidroxiapatită subcutanate. Uneori pot fistuliza, exteriorizând un conținut alb, păstos sau se pot suprainfecta. Pot afecta: mâinile, fețele de extensie ale antebrațelor, olecranul și genunchiul (7, 8, 10).

Figura 7.5. *Telangiectazii la nivelul feței, torace anterior și palme*

Figura 7.6. *Calcinoză – aspect clinic **(A** și **B)** și radiologic **(C)**: multiple calcificări în mase compacte în tegument și țesutul subcutanat*

Afectarea musculoscheletală

Afectarea osoasă constă în apariția resorbției, mai ales la nivelul falangei distale, inducând acroosteoliza. Resorbții osoase sunt descrise și la nivelul coastelor, mandibulei, radiusului și ulnei.

Pacienții pot acuza artralgii la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor, articulația pumnului și coatelor, însoțite de redoare matinală, limitarea mobilității articulare fiind secundară îngroșării tegumentare.

Inflamația tecii tendinoase determină apariția unor crepitații palpabile la nivelul tendonului lui Achille, extensorilor degetelor; la nivelul pumnului secundar inflamației tendoanelor flexorilor poate să apară sindromul de tunel carpian (10).

Mialgiile sunt alte acuze întâlnite la pacienții cu sclerodermie, dar miozita și creșteri ale enzimelor musculare sunt destul de rare, însă valori mult crescute ale acestora orientează spre un sindrom overlap cu polimiozita sau spre o boală mixtă de țesut conjunctiv (3).

Manifestări gastrointestinale

Implicarea tractului gastrointestinal este extrem de frecventă în sclerodermie, putând fi implicat orice segment al tractului gastrointestinal, cel mai frecvent esofagul. Manifestările digestive sunt secundare afectării microvascularizației (ce determină subțierea mucoasei și secundar ulcerații) și atrofiei și fibrozei musculaturii netede (responsabile de tulburările de motilitate) (3, 4).

Manifestările orofaringiene sunt frecvente și se datorează prezenței xerostomiei, reducerii aperturii orale, paradontopatiei. Masticația este dificilă din cauza flexibilității faciale scăzute. La unii dintre pacienți, paradontopatia și gingivita pot cauza pierderea dentiției, care afectează suplimentar capacitatea de a mesteca (4).

Afectarea esofagiană constă în apariția disfagiei mai ales pentru solide,cel mai frecvent simptom ce apare la aproximativ 90% dintre pacienți. Pirozisul, regurgitarea, greața, vărsăturile, durerea retrosternală atipică (mai ales în timpul nopții), tusea periodică, sunt de asemenea întâlnite. Radioscopia cu bariu evidențiază hipomotilitatea și absența peristalticii, în fazele evolutive determinând aspectul de esofag „de sticlă". Măsurătorile manometrice evidențiază scăderea presiunii la nivel sfincterian inferior (7).

Leziunile cronice ale mucoasei esofagiene datorită refluxului pot duce la apariția esofagului Barrett (leziune precanceroasă). Sângerările gastro-intestinale pot apărea din cauza esofagitei erozive, ulcerului esofagian sau de la nivelul telangiectaziilor din mucoasă (4).

Tulburarea de motilitate ce întârzie evacuarea *stomacului* (gastropareza) este frecventă și determină sațietate precoce, senzație de plenitudine, dureri abdominale și distensie. Ectazia vasculară poate să apară în antrum putând duce la hemoragii oculte și anemie.

Tulburările de peristaltică la nivelul *intestinului subțire și colonului* determină: meteorism, distensie abdominală, episoade de diaree ce alternează cu constipația, sindrom de malabsorbție (secundar proliferării bacteriene datorită stazei) evidențiat clinic prin scădere ponderală. Hemoragiile oculte

datorită telangiectaziilor dezvoltate la nivelul mucoasei intestinale pot fi dificil de detectat la endoscopie. Pot să apară diverticuli la nivelul colonului transvers şi descendent, episoade subocluzive (8).

Afectarea hepatică este rar întâlnită; o rată scăzută din pacienți prezintă ciroză biliară primitivă (5).

Afectarea pulmonară apare la majoritatea pacienților cu sclerodermie și este principala cauză de mortalitate, clinic manifestându-se prin dispnee progresivă, tuse seacă. Cele mai frecvente complicații pulmonare sunt fibroza pulmonară interstițială și hipertensiunea arteriala pulmonară, la mulți pacienți putâdn fi prezente ambele procese.

Manifestări pulmonare mai puțin frecvente:

- pneumonia de aspirație (complicație a refluxului gastroesofagian)
- hemoragia pulmonară datorită telangiectaziilor endobronşice
- bronșiolită obliterantă
- disfuncție ventilatorie restrictivă din cauza fibrozei peretelui toracic
- pneumotorax spontan (4).

Fibroza pulmonară interstițială debutează prin fibroză bazală și poate fi întâlnită atât la pacienții cu sclerodermie forma cutanat difuză cât şi la cei cu forma cutanat limitată, deși tinde să fie mai frecventă şi mai severă la pacienții cu forma difuză. Anticorpii anti-topoizomerază I (anti-Scl-70) sunt asociați cu un risc crescut de a dezvolta forma difuză de boală și fibroză pulmonară.

Pacienții acuză dispnee de efort și tuse uscată. La examenul fizic se pot asculta raluri crepitante bazale. Nu există semne de insuficiență cardiacă congestivă.

Fibroza pulmonară interstițială se complică cu disfuncție respiratorie restrictivă, testele respiratorii funcționale evidențiază scăderea capacității vitale, a volumelor pulmonare și scăderea difuziunii monoxidului de carbon (DLCO) încă din fazele precoce, fiind corelat cu gradul de severitate al fibrozei. O altă metodă ce detectează cât mai precoce modificările fibrotice interstițiale este computer tomografia de înaltă rezoluție (HRCT- high resolution computed tomography) (8, 10).

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTP) este frecvent întâlnită în sclerodermie și apare în ambele forme de boală limitată și difuză. Dintre simptomele inițiale se enumeră dispneea la efort, fatigabilitatea şi capacitatea redusă de efort fizic. Cu timpul se instalează simptomele și semnele de insuficiență cardiacă dreaptă.

Examenul fizic poate fi normal în fazele incipiente ale HTP, dar pe măsură ce boala progresează, se poate asculta un suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, apariția zgomotului 3 și apar semne de insuficiență cardiacă dreaptă (pulsații parasternale stângi, jugulare turgescente, hepatomegalie, edeme periferice) (3, 4).

ECG poate fi normală, dar pe măsură ce boala progresează, pot apărea semne de suprasolicitare a cordului drept, cu hipertrofie ventriculară dreaptă și deviație axială dreaptă.

Prin ecocardiografia Doppler se poate estima presiunea în artera pulmonară, prezența unor anomalii valvulare (insuficiența tricuspidiană) sau a disfuncției diastolice.

Cateterismul cardiac drept confirmă diagnosticul de HTP și evaluează severitatea acesteia. HTP este determinată de o presiune arterială pulmonară medie de >25mmHg în repaus (4, 8).

Creșterea NT-proBNP seric (serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide), poate indica prezența HTP și a disfuncției cardiace drepte, chiar și atunci când nivelurile sunt ușor crescute.

Prognosticul HTP este determinat de valoarea presiunii arteriale pulmonare, cu o supraviețuire la 2 ani de 47% (4, 11).

Afectarea cardiacă

Poate interesa endocardul, miocardul și pericardul, separat sau concomitent, determinând insuficiență cardiacă globală sau insuficiență ventriculară stângă și anomalii ale sistemului de conducere (secundar fibrozei). Afectarea cardiacă poate apărea, de asemenea secundar HTP și crizei renale (4).

Cei mai mulți pacienți rămân asimptomatici până la apariția insuficienței cardiace sau a aritmiilor grave și pot acuza:dispnee, dureri anginoase sau palpitații.

Disfuncția diastolică poate fi cauzată de hipertensiune sau de fibroza miocardică. Tulburările de conducere și aritmiile datorate fibrozei sau ischemiei sistemului de conducere sunt frecvente. Pericardita este destul de rar întâlnită, fiind decelată de cele mai multe ori ecografic (4,10).

Afectarea renală

Criza renală sclerodermică reprezintă cea mai de temut complicație a sclerodermiei cu evoluție spre insuficiență renală acută, survenind la 10% dintre pacienți, cel mai frecvent în primii 4 ani de la debutul bolii (4, 10).

Patogeneza crizei renale implică vasculopatia obliterantă prin proliferare endotelială, necroză fibrinoidă a arterelor arcuate și interlobulare. Reducerea progresivă a fluxului sanguin renal, agravată de vasospasm, duce la hiperplazia aparatului juxtaglomerular crescând secreția de renină și angiotensină prin activarea sistemului renină-angiotensină, cu vasoconstricție renală suplimentară rezultând un cerc vicios cu apariția hipertensiunii (8).

Factorii de risc în apariția crizei renale sclerodermice includ: rasa afro-americană, sexul masculin, forma difuză de boală, durata bolii sub 4 ani, anemia nou instalată, evenimente cardiace noi, doze mari de corticosteroizi utilizate în antecedente și prezența anticorpilor anti - ARN-polimeraza III, crepitațiile tendinoase palpabile (8, 10).

La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea frecventă a valorilor tensiunii arteriale, a valorilor creatininei. Pacienții cu formă limitată dezvoltă mai rar criza renală. Pentru că există o asociere semnificativă între utilizarea glucocorticoizilor și debutul crizei, corticoterapia trebuie evitată la pacienții cu sclerodermie ce prezintă risc crescut de criză renală.

În mod caracteristic pacienții prezintă manifestări clinice de hipertensiune arterială malignă: cefalee severă, tulburări de vedere, dispnee, edeme ale membrelor inferioare, semne de insuficiență cardiacă, edem pulmonar, fenomene neurologice (convulsii şi confuzie) secundare encefalopatiei hipertensive. Pacienții prezintă valori tensionale de peste 150/90mm/Hg, iar în 10% din cazuri criza apare la normotensivi (4, 8).

Testele de laborator pot evidenția valori crescute ale creatininei, sumarul de urină evidențiază proteinurie şi hematurie microscopică (4).

Intervenția promptă şi agresivă prin administrarea de inhibitori de enzimă de conversie (IECA) pentru a obține controlul tensiunii arteriale și prevenirea instalării insuficienței renale, îmbunătățeşte semnificativ prognosticul, revenirea la normal a funcției renale făcându-se în câteva zile după normalizarea tensiunii arteriale (10).

Factorii de prognostic negativ în criza renală sclerodermică sunt:

- nivel al creatininei peste 3mg/dl la momentul diagnosticului crizei renale;
- întârzierea normalizării tensiunii arteriale peste 3 zile;
- sexul masculin;
- vârsta înaintată;
- prezența insuficienței cardiace congestive (10).

Alte manifestări

Neoplaziile: există o incidență crescută în rândul pacienților cu sclerodermie de dezvoltare a neoplasmului pulmonar, adenocarcinomului esofagian (metaplazia Barrett).

Afectarea endocrinologică: hipotiroidismul este secundar fibrozei glandei tiroide.

Afectarea neurologică: sistemul nervos central nu este în general afectat în sclerodermie, însă poate să apară *nevralgia de trigemen* uni sau bilaterală din cauza fibrozei sau vasculopatiei și sindromul de canal carpian.

Depresia este frecventă în rândul pacienților cu sclerodermie.

Disfuncția erectilă este foarte frecventă în rândul bărbaților cu sclerodermie. Disfuncția sexuală în rândul femeilor este de asemenea frecventă; simptomele includ uscăciunea mucoasei vaginale şi dispareunia (4, 8).

7.4. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Hematologic

Anemia este frecventă la pacienții cu sclerodermie și poate avea diferite cauze:

- anemie uşoară normocitară datorată inflamației cronice (cea mai frecventă);
- anemie feriprivă secundară hemoragiilor gastrointestinale;
- anemia macrocitară: cauzată de deficitul de acid folic și de vitamina B12 secundară sindromului de malabsorbție sau medicamentelor (cum ar fi metotrexatul sau agenții alchilanți).
- anemia hemolitică microangiopatică acută însoțește frecvent criza renală sclerodermică.

Trombocitopenia și leucopenia apar rar, în general, datorită toxicității medicamentoase (7, 12).

Sindromul inflamator

Valorile crescute ale reactanților de fază acută (VSH și proteina C reactivă) sunt asociate cu activitatea bolii și prezic mortalitatea (13, 14).

Sindromul imunologic

Anticorpii antinucleari pot fi detectați la majoritatea pacienților cu sclerodermie, uneori fiind prezent și factorul reumatoid.

Există autoanticorpi cu specificitate crescută pentru sclerodermie: anticorpii anti-topoizomeraza-I (Scl-70), anticorpii anti-centromer, anticorpii anti ARN-polimeraza III și anticorpii anti U3-RNP (fibrilarina).

Anticorpii anti- topoizomeraza-I *(Ac anti Scl 70)* sunt prezenți la 20-30% dintre pacienții cu sclerodermie forma cutanat difuză și doar la 10-15% dintre pacienții cu sclerodermie forma cutanat limitată. În titruri crescute sunt prezenți în forme de sclerodermie sistemica difuză și se corelează cu dezvoltarea fibrozei pulmonare interstițiale difuze.

Anticorpii anti-centromer sunt prezenți la 50 până la 90% din pacienții cu sclerodermie forma cutanat limitată (mai ales cu sindromul CREST, fiind asociați cu prezența hipertensiunii arteriale pulmonare) și numai în 5% din cazurile cu sclerodermie forma cutanat difuză.

Anticorpii anti-ARN polimeraza III sunt asociați cu formele cutanat difuze, rapid progresive și cu apariția afectării renale.

Anticorpii anti U3-RNP *(fibrilarina)* sunt asociați cu formele difuze, fiind predictori de prognostic nefavorabil prin implicarea viscerală (hipertensiunea arterială pulmonară, fibroza pulmonară, criza renală sclerodermică), frecvent întâlniți la afro-americani (3, 4, 12).

b. Investigații imagistice

Radiografia toracică poate arăta prezența fibrozei pulmonare în fazele tardive, dar este utilă și în diagnosticarea infecțiilor asociate şi a altor afecțiuni pulmonare (figura 7.7.A).

Radiografia de mâini evidențiază prezența acroosteolizei (figura 7.7.B).

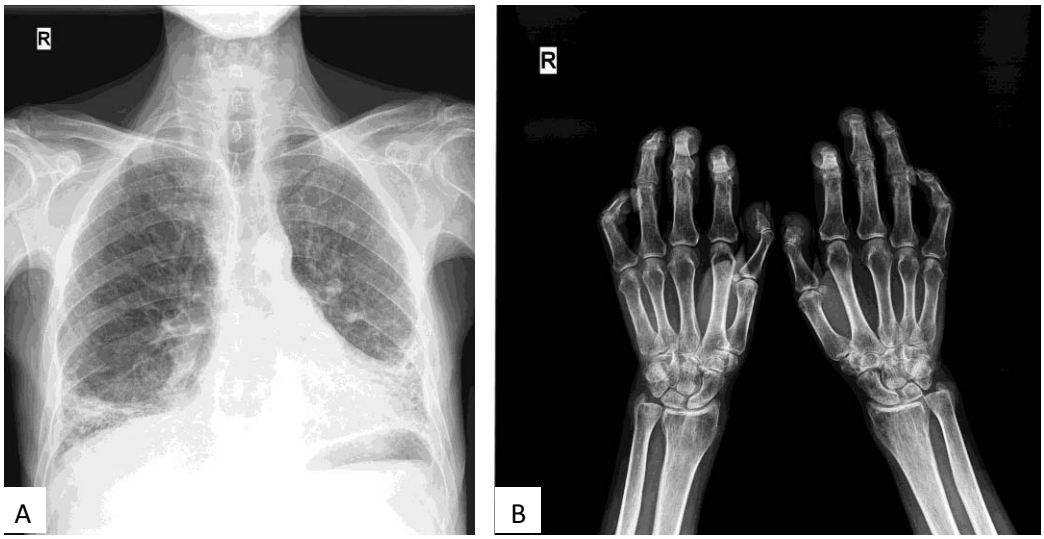


Figura 7.7. *Fibroza pulmonară* ***(A)***. *Acroosteoliza* ***(B).***

HRCT toracic (CT de înaltă rezoluție) este sensibil pentru diagnosticarea stadiilor precoce de afectare pulmonară (alveolita) la pacienții cu sclerodermie. Pot fi identificate opacități liniare reticulare situate predominant în lobii inferiori, chiar şi la pacienții asimptomatici. Se evidențiază aspectul în „sticlă mată", observat la 50% din pacienți, reprezentativ pentru inflamația activă și /sau fibroza incipientă, descrisă frecvent ca „alveolită" (4, 10, 15).

Testele funcționale respiratorii relevă prezența unei disfuncții pulmonare restrictive (scăderea capacității pulmonare vitale, raportul VEMS/CV este în limite normale). Scăderea izolată a DLCO, însă cu CV normală poate indica prezența hipertensiunii pulmonare (4, 10).

Lavajul bronhoalveolar poate fi util pentru identificarea inflamației active la nivelul tractului respirator inferior (10).

Electrocardiograma și monitorizarea Holter arată anomalii de ritm sau de conducere, acestea fiind consecințele fibrozei miocardice. Extrasistolele ventriculare sunt cele mai frecvente modificări, putând fi observate și: bloc atrioventricular, tahicardie supraventriculară, fibrilație atrială, tahicardie ventriculară.

Ecocardiografia poate furniza informații privind valorile crescute ale presiunii în ventriculul drept și a presiunii arteriale pulmonare, existența disfuncției cardiace drepte.

Capilaroscopia este utilă în diagnosticul precoce al sclerodermiei, în special la pacienții ce prezintă fenomen Raynaud, apreciind din punct de vedere morfologic microcirculația (identificând precoce pattern-ul sclerodermic). Oferă indicii pentru diferențierea fenomenului Raynaud primar de cel secundar.

Pacienții cu fenomen Raynaud primar au capilare normale (aspect de bucle vasculare paralele cu distanță regulată între ele), în timp ce în sclerodermie şi în alte boli ale țesutului conjunctiv, capilarele apar distorsionate şi neregulate, cu bucle mari, cu lumen dilatat şi zone avasculare.

Dilatarea capilarelor (capilare gigante), microhemoragiile şi dezorganizarea rețelei de capilare sunt modificări tipice în stadiile precoce; absența capilarelor, scăderea densității rețelei de anse capilare, zonele avasculare întinse şi semnele de neoangiogeneză cu dezorganizare arhitecturală marcată, apar în etapele ulterioare (4, 16, 17).

7.5. Diagnostic pozitiv

În diagnosticarea sclerodermiei sunt utile criteriile ACR (American College of Rheumatology) 1980 ce includ un criteriu major: scleredem proximal de articulațiile MCF, MTF și 3 criterii minore: sclerodactilia, cicatrici stelate la nivelul pulpei degetelor și fibroza pulmonară. Pentru diagnosticul de sclerodermie sistemică este necesară prezența criteriului major și a 2 din cele 3 criterii minore (tabel 7.2) (4, 18).

Tabel 7.2. *Criteriile de diagnostic ACR 1980*

Criteriile ACR(a și 2 dintre b,c,d)
a. Afectarea tegumentului proximal de articulațiile MCF sau MTF
b. Sclerodactilie
c. Cicatrici stelate
d. Fibroză pulmonară

7.6. Forme clinice

Sclerodermia localizată prezintă modificări cutanate fără implicarea organelor interne; cuprinde:

- **Sclerodermia în plăci (morphea)** constă în apariția de plăci unice sau multiple/generalizate de fibroză dispuse mai ales la nivelul toracelui;
- ***Sclerodermia liniară***: benzi de fibroză cutanată întâlnite cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare sau superioare, însă uneori pot să apară la nivelul feței cu aspect "*en coup de sabre*".

Sclerodermia sistemică cuprinde 2 forme (tabel 7.3):

- **Sclerodermia sistemică cu afectare cutanat difuză** constă în îngroșarea tegumentară extinsă, cuprinzând extremitățile și toracele. Acești pacienți prezintă debutul fenomenului Raynaud simultan cu modificările tegumentare, asociind apariția fibrozei pulmonare, manifestărilor cardiace, gastrointestinale și renale. Această formă de boală are un prognostic sever.
- **Sclerodermia sistemică cu afectare cutanat limitată** interesează tegumentul de la nivelul mâinilor și fața. În această formă sindromul Raynaud precede cu cel puțin un an apariția manifestării cutanate.

Tabel 7.3. *Formele clinice ale sclerodermiei sistemice*

Caracteristici	Forma cutanat limitată	Forma cutanat difuză
Afectare cutanată	Limitată (degete, distal de coate, față)	Difuză (degete, extremități, față, trunchi)
Fenomen Raynaud	Precede afectarea cutanată şi se asociază cu ischemie critică	Se instalează concomitent cu afectarea cutanată
Fibroza pulmonară	Poate fi prezentă și este moderată	Frecvent întâlnită, apare timpuriu şi este severă
HTP	Frecvent întâlnită, apare tardiv (după ani de evoluție)	Se poate întâlni în asociere cu fibroza pulmonară
Criza renală sclerodermică	Foarte rar întâlnită	Este întâlnită în 15% din cazuri și poate să apară în primii 4 ani
Calcinoza cutanată	Frecvent întâlnită	Se poate întâlni, într-o formă uşoară
Anticorpi specifici	Anticentromer	Antitopoizomeraza I (Scl – 70)
Evoluție	Progresie lentă	Progresie rapidă

O formă de scleroză limitată este **sindromul CREST** ce cuprinde:

- **C** - **c**alcinoza;
- **R** - fenomen **R**aynaud;
- **E** - afectarea **e**sofagiană;
- **S** - **s**clerodactilie;
- **T** - telangectazie.

Un subtip al sclerodermiei sistemice îl reprezintă **Sclerodermia sine scleroderma** caracterizat prin absența leziunilor tegumentare și prezența interesării viscerale (3, 4, 10).

7.7. Diagnostic diferențial

Cauze de sindrom Raynaud:

- Primitiv (idiopatic);
- Alte cauze de fenomen Raynaud secundar (tabel 7.4):

Tabel 7.4. *Afecțiuni asociate cu fenomenul Raynaud (4, 9, 12).*

Cauze autoimune	Sclerodermie (90%); Boala mixtă de țesut conjunctiv; Lupusul eritematos sistemic; Sindrom Sjogren; Polimiozita /dermatomiozita; Poliartrita reumatoidă; Vasculite (arterita Takayasu, Arterita cu celule gigante); Crioglobulinemia; Sindromul antifosolipidic
Boli profesionale	Expunerea la frig, vibrații, clorură de polivinil
Boli vasculare obstructive	Ateroscleroză; Microemboli; Trombangeită obliterantă; Sindromul de apertură toracică
Boli endocrinologice	Hipotiroidia
Infecții	Boli hepatice cronice virale (virus B şi C); Citomegalovirus;Parvovirus B19
Medicamente	Antimigrenoase; Beta blocante; Citostatice; Cocaina
Alte cauze	Sindromul fibromialgic; Neoplasme

Fasciita difuză cu eozinofile este o afecțiune idiopatică ce apare mai frecvent la bărbați, caracterizată prin apariția indurației tegumentare pe seama inflamației țesutului subcutanat și a fasciilor.

Afectează membrele superioare (braț, antebraț) și inferioare (coapsa și gamba), tegumentul degetelor nu este afectat. Pielea este eritematoasă, cu aspect de „coajă de portocală".

Spre deosebire de sclerodermie, afectarea viscerelor este rară, iar fenomenul Raynaud este absent. Biopsia tegumentară este importantă în susținerea diagnosticului (infiltrat cu plasmocite, eozinofile în țesutul subcutanat și fascie).

Tratamentul cu glucocorticoizi are efecte favorabile. Prognosticul pacienților cu fasciită eozinofilică este în general bun.

Scleredemul se caracterizează printr-o îngroșare a tegumentului de la nivelul toracelui posterior, regiunii cervicale întâlnită la pacienții cu diabet zaharat.

Scleromixedemul constă în apariția unei infiltrații tegumentare secundare depunerii de mucopolizaharide la nivelul dermului și este întâlnit în amiloidoză, mielom multiplu, acromegalie.

Boala mixtă de țesut conjunctiv cuprinde elemente sugestive ale sclerodermiei: fenomen Raynaud, sclerodactilie, afectare pulmonară și esofagiană, dar asocierea unor aspecte ale altor colagenoze (LES, polimiozită, poliartrită reumatoidă), precum și prezența anticorpilor U1-RNP cu valori mult crescute orientează diagnosticul (10, 12).

7.8. Tratament

Sclerodermia este o afecțiune cu patogenie complexă (afectare vasculară, imună și fibroza extinsă) și afectare organică severă (tegument, plămân, rinichi, cord, tract gastrointestinal) ceea ce impune aplicarea măsurilor terapeutice cât mai precoce.

Obiectivele tratamentului sunt:

- Obținerea vasodilatației;
- Remiterea inflamației în stadiile precoce;
- Întârzierea apariției complicațiilor secundare procesului fibrotic, recunoașterea precoce a acestora şi evaluarea severității lor;
- Monitorizarea periodică pentru evaluarea progresiei bolii, a activității acesteia şi răspunsul la tratament (20, 21, 22, 23).

Tratamentul non-farmacologic

Aplicarea unor măsuri generale mai ales în scop de prevenție pentru pacienții cu fenomen Raynaud:

- educația pacienților;
- evitarea expunerii la frig;
- protejarea extremităților prin îmbrăcăminte adecvată, purtarea de mănuși în anotimpul rece;
- evitarea fumatului;
- evitarea stresului emoțional;
- evitarea infecțiilor;
- evitarea unor medicamente precum: simpatomimetice, medicamentele antimigrenoase (agoniştii de serotonină), β−blocante (propranolol), anticonceptionale.

În hipertensiunea arterială pulmonară se va evita efortul fizic, sarcina (20).

Tratamentul medicamentos

Măsurile terapeutice cuprind:

- Agenți vasodilatatori (blocante de canale de calciu, IECA, nitroglicerina topică, analogi de prostaglandină, inhibitori ai receptorilor endotelinei, inhibitori de 5 fosfodiesterază);
- Agenți imunosupresori/antifibrotici (ciclofosfamida, metotrexatul, ciclosporina, anti- TGFβ).

Corticoterapia

Glucocorticoizii se recomandă în cazul alveolitei fibrozante şi al miozitei, fiind administrat în cure scurte deoarece prezintă risc de precipitare a crizei renale sclerodermice, necesitând o monitorizare atentă (7, 20).

Tratamentul fenomenului Raynaud urmărește prevenția vasospasmului și reducerea episoadelor în vederea scăderii ischemiei și a riscului complicațiilor locale (ulcerații, necroze).

Blocantele canalelor de calciu (amlodipina 5-10mg/zi, nifedipina 20-40 mg/zi, diltiazem, felodipina) sunt agenți terapeutici vasodilatatori de primă linie în tratamentul fenomenului Raynaud. Inhibă contracția celulelor musculare netede din pereții vaselor, reducând suplimentar stresul oxidativ și activarea plachetară (7, 20).

Doza trebuie ajustată în funcție de eficacitatea clinică, necesitând monitorizare datorită apariției efectelor adverse frecvente (hipotensiune arterială, cefalee, edeme periferice) (21).

Analogii de prostaglandine (alprostadil, epoprostenol, iloprost, treprostinil) în administrare intravenoasă reduc severitatea şi frecvenţa atacurilor şi sunt cei mai utili în timpul perioadelor de ischemie critică susţinută şi pentru ulceraţiile digitale. Acestea sunt eficace în tratamentul fenomenului Raynaud datorită efectului lor vasodilatator puternic, inhibării agregării plachetare şi a îmbunătăţirii funcţiei vasculare (20, 21).

Doze mici de *inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei* (SSRI) sunt, de asemenea folosite, datorită efectelor acestora asupra activării şi agregării plachetare. Dintre aceştia, *fluoxetina* este cel mai bine studiată (22).

Studiile au demonstrat ca *antagonistul receptorului de endotelină Bosentanul* reduce apariţia de noi ulcere digitale. Alte studii au evidenţiat un control al fenomenelor Raynaud şi prin utilizarea de *inhibitori de 5-fosfodiesterază (sildenafil)* (22).

Alte opţiuni terapeutice cu rol adjuvant în tratamentul fenomenului Raynaud sunt: *pentoxifilina* (400-1200 mg/zi), aplicaţii topice cu nitroglicerină. În cazurile refractare la terapiile menţionate se ia în discuţie simpatectomia (7, 20)

T*ratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare*

Terapia convenţională include iniţial tratamentul cu *blocante ale canalelor de calciu* în doze mari (diltiazem 180-360mg/zi, nifedipin 60-120mg/zi) funcţie de toleranţa individuală şi *anticoagulantele orale* (folosite pentru profilaxia trombozelor).

Diureticele şi *oxigenoterapia sunt* indicate în insuficienţa cardiacă dreaptă.

Derivaţii de prostaglandine (epoprostenol, treprostinil, beraprost, iloprost), *antagoniştii receptorilor de endotelină* (bosentan, sitaxentan) *şi inhibitorii fosfodiesterazei-5* (sildenafil) sunt indicaţi în cazurile severe de HTAP.

Opţiunile terapeutice se pot combina pentru obţinerea unor rezultate superioare; în cazul asocierii fibrozei pulmonare se administrează şi agenţi imunosupresori (19, 20, 23).

Tratamentul fibrozei pulmonare

Fibroza pulmonară (alveolita fibrozantă) reprezintă o entitate severă, ireversibilă, cu risc crescut de mortalitate în rândul pacienţilor cu sclerodermie, necesitând administrarea promptă a terapiei antiinflamatorii pentru prevenirea degradării funcţiei respiratorii.

Ciclofosfamida s-a dovedit a fi cel mai eficace agent imunosupresor în tratamentul fibrozei pulmonare, în ciuda efectelor adverse multiple (supresia medulară, cistita hemoragică, teratogenitatea, manifestări gastrointestinale, neoplazii).

Alte opţiuni imunosupresoare ce au fost studiate includ *Metotrexatul şi Ciclosporina A* care nu au arătat beneficii semnificative comparativ cu ciclofosfamida în tratamentul fibrozei pulmonare, însă administrarea lor este limitată datorită efectelor adverse (pentru Ciclosporina A- nefrotoxicitatea cu potenţial de a declanşa criza renală sclerodermică) (20, 21).

Tratamentul crizei renale sclerodermice

Existența valorilor persistent crescute ale tensiunii arteriale sau a semnelor de insuficiență renală, ridică suspiciunea de criză renală sclerodermică. Pentru tratamentul crizei renale se recomandă administrarea promptă de *IECA* (captopril, enalapril) sau inhibitori ai receptorilor de angiotensină (*sartani*).

Scopul tratamentului este scăderea tensiunii arteriale la valori sub 130/80mmHg încă din primele 24 ore. Când dozele maxime ale unui IECA nu controlează tensiunea arterială, pot fi adăugate alte medicamente antihipertensive (*blocante ale canalelor de calciu).*

În pofida disponibilității actuale a unei terapii eficiente, aproximativ 30% dintre pacienții aflați în criză renală prezintă degradarea funcției renale, necesitând dializă.

În scop preventiv, pacienții cu sclerodermie trebuie sa aibă TA diastolică <90 mmHg (4, 7, 20).

Tratamentul afectării cardiace

Constă în administrarea de antiaritmice, tratamentul insuficienței cardiace, implantarea de pace-maker pentru tulburările de conducere (20).

Tratamentul complicațiilor gastro-intestinale

Toți pacienții cu simptome gastrointestinale trebuie instruiți să aplice măsuri igieno-dietetice:

- mese mici şi frecvente;
- evitarea clinostatismului postprandial;
- evitarea alimentelor ce pot provoca reflux gastroesofagian (citrice, cafea);
- igiena riguroasă a cavității orale.

Cele mai frecvente simptome, refluxul gastroesofagian și dismotilitatea esofagiană, pot fi tratate eficient cu *inhibitori ai pompei de protoni* și *blocanți de receptori H2*; agenți prokinetici precum *metoclopramidul* și *domperidon*. Sângerările recurente de la nivelul ectaziilor vasculare din antrumul gastric sunt tratate prin *endoscopie şi fotocoagulare laser*.

Simptomele tractului digestiv inferior necesită administrarea de *loperamid* în cazul diareei, a *laxativelor, prokineticelor* în prezența constipației.

Proliferarea excesivă a florei bacteriene din intestinul subțire, favorizată de scăderea peristaltismului, este de asemenea destul de frecventă, determinând un sindrom de malabsorbție cu diaree cronică. Tratamentul cu *antibiotice* cu spectru larg (cum ar fi metronidazol, eritromicina care are şi efect prokinetic, ciprofloxacina) este, de obicei, destul de eficace (20, 21, 22).

Tratamentul afectării cutanate

Inflamația şi pruritul din stadiile incipiente pot fi controlate în mod eficient prin utilizarea *antihistaminicelor sistemice*.

Ciclofosfamida și *metotrexatul* par a avea efecte modeste asupra indurației pielii.

Pentru că induraţia este asociată cu uscăciunea pielii, pacienţii trebuie să utilizeze unguente hidratante şi emoliente. Ulceraţiile digitale ar trebui tratate cu antibiotice, debridarea chirurgicală poate fi de asemenea indicată. Calcificările subcutanate se pot ameliora prin administrare de diltiazem, bisfosfonaţi (20, 21).

Alte terapii aflate în curs de evaluare în studii clinice sunt:

- transplant de celule stem autologe;
- terapia biologică cu agenţi anti TGF-β;
- Imatinib, dasatinib şi nilotinib sunt molecule mici, care inhibă receptorii factorului de creştere derivat din trombocite (PDGF) (4).

Managementul agresiv precoce în cursul bolii poate ameliora calitatea vieţii şi reduce morbiditatea pacienţilor cu sclerodermie.

7.9. Monitorizarea şi evaluarea bolii

Scorul Rodnan modificat este o metodă de apreciere a afectării cutanate, măsurând gradul de îngroşare al pielii, utilizând o scală de la 0 la 3 prin efectuarea pliului cutanat:

- 0 = piele normală;
- 1 = îngroşare uşoară;
- 2 = îngroşare moderată;
- 3 = îngroşare severă cu incapacitatea de a prinde pielea într-un pliu.

Scorul se efectuează pentru 17 zone anatomice ale corpului: faţă, torace anterior, abdomen, degete, faţa dorsală a mâinilor, antebraţe, braţe, coapse, gambe, picioare, scorul maxim obţinut fiind 51.

Scorul Rodnan de peste 20 este corelat cu riscul de apariţie a crizei renale sclerodermice, a altor visceralizări şi o mortalitate crescută, fiind astfel util în aprecierea severităţii bolii (4, 7).

7.10. Evoluţie şi prognostic

Sclerodermia este o afecţiune cronică cu evoluţie de cele mai multe ori severă, mai ales în cazul formelor cutanat difuze ce au o evoluţie rapid progresivă şi un prognostic mai sever decât formele limitate.

Prognosticul în sclerodermie este dependent de gradul de afectare a organelor vitale. Acest lucru poate fi prezis în funcţie de gradul de afectare a pielii. Principalele cauze de deces în sclerodermie sunt hipertensiunea arterială pulmonară, fibroza pulmonară, afectarea cardiacă şi criza renală.

Factori de *prognostic negativ* în sclerodermie sunt consideraţi:

- sexul masculin;
- debutul bolii la vârste înaintate;
- afectarea viscerală (criza renală sclerodermică, interesarea pulmonară, cardiovasculară, sindromul de malabsorbţie);
- anemia recent instalată (20).

Bibliografie selectivă:

1. Varga J. Etiology and Pathogenesis of Scleroderma. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012,1343-1365.
2. Mayes M., Assassi S. Epidemiology and classification of scleroderma. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1361-1366.
3. Collier D. Systemic Sclerosis. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 151-161.
4. Boin F., Wigley F. Clinical Features and Treatment of Scleroderma.In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012,1366-1403.
5. Varga J. Systemic Sclerosis- Epidemiolgy, Pathology, and Phatogenesis. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 351-358.
6. Varga J., Lafyatis R. Phatogenesis of systemic sclerosis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1387-1402.
7. Ionescu R. Boli caracterizate prin fibroză. Sclerodermia. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 382-398.
8. Bolster M., Silver R. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1373-1402.
9. Sule S., Wigley F. Raynaud Phenomenon. In: Imboden J., Hellmann D., Stone J. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment 2nd Ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2007, 222-227.
10. Mayes M. Systemic Sclerosis-Clinical Features. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 343-350.
11. Williams M., Das C., Handler C et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era.Heart. 2006, 92, 926–932.
12. Musetescu A., Ciurea P. Sclerodermia. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 55-86.
13. Khanna D. Assessing disease activity and outcome in scleroderma. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1367-1371.
14. Scussel-Lonzetti L., Joyal F., Raynauld J. et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. Medicine (Baltimore). 2002, 81, 154-167.
15. Goldin J., Lynch D., Strollo D. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. Chest. 2008, 134, 358–367.

16. Herrick A., Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2010, 62, 2595–2604.
17. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C. et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000, 27, 155–160.
18. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1980, 23, 581–590.
19. Bielecka O., Landewe R., Avouac J. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009, 68,620–628.
20. Ionescu R. Ghid de tratament în sclerodermia sistemică. In: Coord. Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 2013, 7-24.
21. Steen V. Management of systemic sclerosis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1403-1412.
22. Buch M., Seibold J. Systemic Sclerosis- Treatment and Assessment. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 359-362.
23. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004, 25(24), 2243-2278.

8 BOALA MIXTĂ DE ŢESUT CONJUNCTIV

Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMȚC) a fost descrisă în 1971 de către Sharp şi colaboratorii ca fiind o afecțiune caracterizată prin asocierea unor manifestări clinice ce aparțin mai multor colagenoze: sclerodermie sistemică, lupus eritematos sistemic, polimiozită şi poliartrită reumatoidă, în prezența anticorpilor specifici anti ribonucleoproteine nucleare – U1-RNP în titru crescut (1, 2, 3).

8.1. Epidemiologie

Prevalența BMȚC nu este cunoscută, având o incidență mult mai scăzută decât a LES şi relativ asemănătoare sclerodermiei sistemice. Femeile sunt de 15 ori mai predispuse comparativ cu bărbații pentru a dezvolta BMȚC, vârsta medie de diagnostic fiind 37 de ani (3).

8.2. Etiopatogenie

Etiologia BMȚC nu este cunoscută, o serie de factori fiind studiați ca având potențial rol declanşator (4, 5).

Factorii de mediu

Spre deosebire de LES, expunerea la soare nu este un factor precipitant. Nu s-a demonstrat existența BMȚC indusă de medicamente (doar în cazul procainamidei s-a dovedit o creştere tranzitorie a Ac anti U1-RNP), clorura de vinil şi siliciul sunt singurii factori de mediu care au fost asociați până acum cu BMȚC.

În ceea ce priveşte corelația cu unii agenți infecțioşi s-a luat în discuție ipoteza existenței unui mimetism molecular între unele antigene virale (retrovirusuri, virusul Epstein-Barr) şi apariția Ac anti U1-RNP, ca urmare a pierderii toleranței imune a organismului (2, 4, 5).

Factorii genetici

Există o anumită predispoziție genetică la pacienții cu BMȚC; studiile au arătat asocierea HLA DR4 cu formele de BMȚC cu artrită erozivă, alt fenotip întâlnit fiind HLA DR2 (1, 2).

În patogenia bolii un rol important îl deține răspunsul imun, fapt demonstrat prin apariția anticorpilor anti U1-RNP în titru crescut împotriva

unor antigene reprezentate de ribonucleoproteine nucleare (caracteristic pentru BMȚC fiind polipeptidul antigenic specific U1- de 70kD).

U1-RNP are o structură formată din particule de ARN bogat în uridină cu rol în clivarea moleculelor de ARN mesager prin intermediul unor polipeptide: polipeptidul de 70kD, polipeptidul A şi C. Polipeptidul de 70kD al U1-RNP este specific BMȚC, există şi polipeptide (B'B,D,E,F,G) ce reacționează cu Ac anti Sm - specifici LES.

Interacțiunea receptorilor limfocitelor T cu peptide aparținând HLA reprezintă un eveniment important în declanşarea reacției autoimune, ipoteză ce ar explica asocierea anticorpului U1- 70kD RNP cu limfocitele Th1/CD4 expresie a fenotipului HLA DR 4 sau DR 2 (1, 2, 3, 4, 6).

8.3. Tablou clinic

Manifestările clinice întâlnite în BMȚC nu sunt specifice, caracterizându-se prin suprapunerea unor simptome şi semne aparținând mai multor boli autoimune ale țesutului conjunctiv (LES, sclerodermie, PM/DM, PR).

Cele mai frecvente caracteristici clinice asociate cu prezența Ac anti U1-RNP în etapa inițială a bolii sunt edemul mâinilor, artrita, fenomenul Raynaud, miozita şi sclerodactilia (1).

Simptome generale

La debut pacienții pot prezenta fatigabilitate, mialgii difuze, artralgii, febră, fenomen Raynaud, limfadenopatie (4).

Afectarea cutaneo-mucoasă se întâlneşte la majoritatea pacienților cu BMȚC; cea mai frecventă manifestare este *fenomenul Raynaud*, care apare de obicei în stadiile inițiale ale bolii (la 93% din pacienți la debut) şi poate precede cu câțiva ani debutul bolii (3). Tumefierea degetelor sau edemul întregii mâini (aspectul de mâini „pufoase") sunt de asemenea elemente caracteristice, dar pot fi întâlnite şi în sclerodermie (stadiul edematos). De asemenea calcificările şi sclerodactilia sunt obiectivate la pacienții cu BMȚC.

Alte manifestări observate: ulcerații orale şi genitale, livedo reticularis, noduli subcutanați, perforația septului nazal, sindrom sicca (xerostomie, xeroftalmie), telangiectazii, rash caracteristic dermatomiozitei, fotosensibilitate. Dintre leziunile specifice LES se pot evidenția rash malar şi leziuni discoide (1, 2, 4, 5, 7).

Artrita

Afectarea articulară în BMȚC este mai frecventă şi mai severă decât în LES, manifestată prin artralgii şi artrite interesând articulațiile mici ale mâinilor. Aproximativ 60% dintre pacienți dezvoltă artrită evidentă, frecvent cu deformări asemănătoare celor din poliartrita reumatoidă la nivelul articulațiilor mâinilor (deviația cubitală a degetelor, aspect în „butonieră" sau „gât de lebădă" al degetelor), tenosinovite ale flexorilor degetelor.

Radiologic se pot observa:

- modificări de tip artropatie neerozivă Jaccoud, lipsesc eroziunile severe distructive.
- eroziuni marginale mici, bine delimitate reprezintă aspectul radiologic caracteristic BMȚC cu afectare articulară severă, iar la câțiva dintre pacienți se poate întâlni artrită distructivă, chiar mutilantă.

De menționat că 50 până la 70% din pacienți prezintă FR pozitiv întrunind chiar criteriile ACR pentru PR, necesitând diferențierea de aceasta (1, 2, 4, 5).

Afectarea musculară reprezintă o caracteristică clinică inclusă în criteriile de diagnostic al BMȚC. *Miozita* este prezentă la peste 75% din pacienți fiind similară clinic şi histologic cu cea din polimiozită. Debutul este de cele mai multe ori acut, însoțit de febră, pacienții prezentând răspuns terapeutic bun la administrarea de glucocorticoizi în doze mari pentru perioade scurte de timp.

Mialgia este un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu BMȚC, dar la cei mai mulți dintre pacienți nu există scăderea forței musculare, anomalii EMG sau creşteri ale enzimelor serice musculare (1, 3, 4, 5).

Afectarea cardiacă

Pot fi interesate toate cele 3 structuri ale inimii (endocardul, miocardul şi pericardul). Anomalii ECG apar la 20% dintre pacienți, cele mai frecvente modificări sunt hipertrofia ventriculară și atrială dreaptă, tulburări de conducere.

Pericardita este cea mai frecventă manifestare clinică, însă tamponada cardiacă este rar întâlnită.

Afectarea miocardului de obicei este secundară hipertensiunii pulmonare, fiind asimptomatică în stadiile inițiale sau manifestată prin aritmii şi insuficiență cardiacă (1, 4).

Afectarea pulmonară este frecventă în BMȚC, interesând un procent de 75% dintre pacienți, deşi majoritatea sunt asimptomatici.

Spectrul afectării pulmonare include: hipertensiunea pulmonară, fibroza pulmonară interstițială, pleurezia (cu caracter exudativ, în cantitate mică), tromboembolismul, alveolita hemoragică, disfuncție respiratorie restrictivă, pneumonia de aspirație (secundară refluxului gastroesofagian), infecții pulmonare, vasculită pulmonară.

Pneumonia acută interstițială și hemoragiile pulmonare sunt entități rar întâlnite în cadrul BMȚC (3, 4).

Simptomele inițiale care ar trebui să atragă atenția asupra afectării pulmonare sunt: tusea uscată, dispneea, senzația de constricție și durerea toracică (1, 3, 4).

Fibroza pulmonară interstițială poate interesa peste 50% din pacienți, fiind o afecțiune cu evoluție severă. Metoda imagistică cea mai sensibilă în depistarea precoce a bolii interstițiale este CT de înaltă rezoluție (HRCT). Un

alt semn precoce al fibrozei pulmonare este reprezentat de scăderea capacității de difuziune alveolo-capilare a monoxidului de carbon (DLCO). Radiografia toracică evidențiază infiltrate reticulare bazale bilateral. Testele funcționale respiratorii decelează modificări de tip restrictiv cu scăderea volumelor pulmonare (scăderea CV, raport VEMS/CV în limite normale) (1, 3, 4, 5, 8, 9).

Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă afecțiunea pulmonară cu prognosticul cel mai sever fiind o cauză majoră de mortalitate în rândul pacienților cu BMȚC. Această complicație (întâlnită la aproximativ 23% din cazuri) este cauzată de obicei de proliferarea intimală şi hipertrofia mediei arteriolelor pulmonare, comparativ cu sclerodermia sistemică în care cel mai frecvent este secundară fibrozei pulmonare interstițiale (1, 3, 10).

Prezența hipertensiunii pulmonare este sugerată de examenul clinic şi teste paraclinice, caracteristice fiind următoarele aspecte: dispneea expiratorie, pulsații sistolice parasternal stâng, accentuarea zgomotului 2 în focarul arterei pulmonare, dilatarea arterei pulmonare pe radiografia toracică, hipertrofie ventriculară dreaptă pe ECG şi mărirea ventriculului drept ecocardiografic, creșterea presiunii în artera pulmonară (măsurată prin ecocardiografie Doppler sau mai sensibil prin cateterism cardiac drept) (4, 5, 10).

Afectarea gastrointestinală este frecventă (60-80% din cazuri) fiind asemănătoare cu cea din sclerodermie. Afectarea motilității tractului digestiv superior este cea mai frecventă, funcția esofagiană fiind anormală la peste 85% dintre pacienți (deşi poate fi asimptomatică) şi constă în:

- disfuncție sfincteriană esofagiană;
- scăderea peristaltismului esofagian;
- refluxul gastroesofagian ce se poate complica cu pneumonie de aspirație (1, 3).

Pacienții pot acuza: disfagie, greață, vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale.

Cu o frecvență scăzută au fost raportate şi cazuri de hemoperitoneu, hemobilie, sângerări duodenale, megacolon, pancreatită, ascită, enteropatie cu pierdere de proteine, ciroză biliară primitivă, hipertensiune portală, pneumatoză intestinală.

Intestinul subțire şi colonul sunt mai puțin frecvent afectate spre deosebire de sclerodermie (3). Sindromul de malabsorbție poate apărea secundar dilatării intestinului subțire și proliferării bacteriene. Pseudodiverticulii, asemănători celor descrişi în sclerodermie, pot apărea pe marginea antimezenterică a colonului (1).

Afectarea hepatică cuprinde: hepatita cronică autoimună şi sindrom Budd-Chiari (1, 4).

Afectarea renală. Absența afectării renale reprezintă o caracteristică a BMȚC. Este posibil ca titrurile mari de anticorpi ani-U1RNP, care sunt caracteristici BMȚC, să protejeze împotriva dezvoltării glomerulonefritei proliferative difuze.

Un grad de afectare renală apare la 25% dintre pacienți. Nefropatia membranoasă este cea mai frecventă cauză, iar proteinuria poate atinge un prag nefrotic. Crizele hipertensive similare celor din sclerodermie pot apărea şi în BMȚC (1).

Afectarea sistemului nervos

Pacienții cu BMȚC nu dezvoltă complicații severe ca psihoza sau convulsiile. Aproximativ 25% dintre pacienți au o afectare minoră a sistemului nervos, cea mai frecventă fiind nevralgia de trigemen, care poate fi manifestare de debut a bolii. Cefaleea este de asemenea un simptom relativ frecvent și prezintă de obicei origine vasculară. Altă cauză de cefalee este meningita aseptică în contextul administrării de AINS (ibuprofen).

Rar se mai pot întâlni: hemoragie cerebrală, mielită transversă, sindrom de coadă de cal, vasculita retiniană, encefalopatie multifocală progresivă şi neuropatie demielinizantă. Hipoacuzia neurosenzorială poate să apară la aproximativ 50% din cazuri (1, 2).

8.4. Explorări paraclinice

Hematologic

Aproximativ 75% dintre pacienți prezintă anemie cronică inflamatorie. Ca şi în LES leucopenia şi în special limfopenia este frecventă şi se corelează cu activitatea bolii. La pacienții cu BMȚC se întâlnește mai rar trombocitopenie sau purpură trombocitopenică (1,2).

Sindromul inflamator - valorile crescute ale VSH-ului sunt corelate cu activitatea bolii (3).

Sindromul imunologic

Unii pacienți au hipergamaglobulinemie (mai ales de tip IgG). Factorul reumatoid este pozitiv la 50-70% din cazuri. Hipocomplementemia se evidențiază la aproximativ 25% din pacienți. Anticorpii antifosfolipidici se detectează mai rar decât în LES, însă dacă apar, tind să se coreleze cu trombocitopenia şi hipertensiunea pulmonară (1, 3).

Anticorpii antinucleri totali (ANA) sunt pozitivi la aproape toți pacienții (3).

Ac anti U1-RNP în titru crescut (>1:1600 prin metoda de hemaglutinare) sunt specifici bolii mixte de țesut conjunctiv, reprezentând criteriul serologic obligatoriu de diagnostic, fiind corelați cu activitatea bolii. În imunofluorescența indirectă Ac anti U1-RNP prezintă aspect pătat, similar cu anticorpii anti Sm, anti Ro și anti La ce pot fi detectați *ocazional* în BMȚC, alături de Ac anti ADNdc.

În cazul persistenței Ac anti Sm, anti Ro, anti La sau a anticorpilor anti ADNdc pe parcursul evoluției, diagnosticul de BMȚC este puțin probabil (1, 4, 5).

Afectarea organică implică efectuarea unor investigații complementare, cum ar fi: radiografie toracică, CT de înaltă rezoluție, teste funcționale respiratorii, examen radioscopic eso-gastro-duodenal cu bariu, manometrie, ECG, ecocardiografie, etc.

8.5. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de BMȚC este susținut de criteriile Alarcon-Segovia, ce sunt cel mai frecvent utilizate, cu sensibilitate de 62,5% și specificitate de 86,2% (tabel 8.1) (1).

Tabel 8.1. *Criterii de diagnostic pentru BMȚC Alarcon-Segovia*

Criteriul serologic
Titrul Ac anti U1-RNP ≥1:1600 (prin metode de hemaglutinare)
Criterii clinice
1. Mâini edemațiate; 2. Sinovita; 3. Miozita; 4. Acroscleroza; 5. Fenomenul Raynaud

Diagnosticul pozitiv necesită prezența *criteriului serologic și cel puțin 3 din criteriile clinice.* În condițiile asocierii criteriului serologic, a mâinilor edemațiate, acrosclerozei și a fenomenului Raynaud ce pot fi întâlnite și în sclerodermie, este necesară prezența unui al patrulea criteriu – miozita sau sinovita pentru diagnosticul de BMȚC (1, 2).

8.6. Diagnostic diferențial

BMȚC trebuie diferențiată de:

- *Sindroamele overlap* – se caracterizează prin îndeplinirea criteriilor de diagnostic a cel puțin 2 dintre bolile de țesut conjunctiv (cum ar fi suprapunerea PR cu sclerodermia, LES sau sindromul Sjögren);
- *Boala nediferențiată de țesut conjunctiv* – sindrom descris la pacienții ce prezintă aspecte clinice și imunologice caracteristice colagenozelor, însă fără a întruni criteriile uneia dintre ele (ex: prezența artritei inflamatorii și ANA pozitivi). Mai mult de 50% din pacienți vor prezenta în timp criterii specifice unei boli de țesut conjunctiv (3).

8.7. Tratament

Tratamentul bolii mixte de țesut conjunctiv constă în administrarea agenților terapeutici utilizați în celelalte colagenoze (Sclerodermie sistemică, LES, PM/DM, PR) ținând cont de simptomatologia comună cu acestea, în funcție de afectarea de organ.

Mialgiile, artralgiile, formele ușoare de artrită nonerozivă, fatigabilitatea sunt ameliorate prin administrarea terapiei simptomatice cu AINS.

Manifestările caracteristice LES de tipul artritei, pleureziei sau afectării cutanate sunt tratate cu AINS, antimalarice de sinteză (hidroxiclorochina 200-400mg/zi), doze mici de glucocorticoizi, dar și metotrexat (în special în formele de BMȚC cu artrită erozivă).

Miozita este tratată cu doze mari de glucocorticoizi (1mg/kg/zi), metotrexat sau azatioprina, iar în formele severe, refractare de miozită Imunoglobuline i.v.

Modificări de tip sclerodermic:

- fenomenul Raynaud necesită aplicarea unor măsuri terapeutice non-farmacologice (evitarea fumatului, a expunerii la frig, purtarea de mănuși în anotimpul rece); tratamentul medicamentos include: vasodilatatoare (blocante ale canalelor de calciu, pentoxifilina, analogi de prostaciclină - iloprost, epoprostenol, antagoniști ai receptorilor endotelinei- bosentan);
- manifestările digestive (disfagia, esofagita de reflux): măsuri non-farmacologice (mese mici şi frecvente, evitarea clinostatismului postprandial, evitarea alimentelor ce pot provoca reflux gastroesofagian) și farmacologice: inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, pantoprazol), prokinetice (metoclopramid).

Hipertensiunea pulmonară progresivă necesită tratament vasodilatator cu prostaciclină, bosentan, IECA sau inhibitori de canale de calciu, anticoagulant.

Alveolita fibrozantă necesită tratament imunosupresor cu Ciclofosfamidă în doză de 1-2mg/kgc pe zi pentru administrarea orală sau în doză de 500 mg - 1g pulsuri cu administrare intravenoasă lunar, până la o doză totală de 3- 6g cu monitorizarea hemoleucogramei (numărul de leucocite) la 7-14 zile și urmărirea posibilelor efecte adverse (cistita hemoragică, infecțiile, neoplazia). Azatioprina în doză de 2mg/kgc pe zi reprezintă agentul imunosupresor recomandat pentru menținerea remisiunii.

Prevenirea leziunilor renale se face cu inhibitori de enzimă de conversie (captopril şi enalapril) (1, 2, 3, 4, 5).

8.8. Evoluție și prognostic

Implicarea pulmonară, renală, cardiacă și neurologică în cadrul bolii dictează evoluția și prognosticul bolii.

Hipertensiunea pulmonară reprezintă cauza majoră a mortalității în BMȚC. Principalii factori de prognostic negativ sunt reprezentați de complicațiile afectării viscerale (HTAP, afectarea renală, cardiacă, neurologică) și de efectele adverse ale medicației imunosupresoare (infecții, supresie medulară, neoplazii) (3, 4, 5).

Bibliografie selectivă:

1. Bennett R. Overlap syndromes. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1431-1451.
2. Venables P. Overlap syndromes. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1491-1497.
3. Bray V. Mixed connective tissue disease, overlap syndromes, and undifferentiated connective tissue disease. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 173-178.
4. Abobului M. Boala mixtă de țesut conjunctiv. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 418-429.
5. Muşetescu A. Boala mixtă de țesut conjunctiv. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 107-118.
6. Bennett R., Shmerling R., Ramirez M. Anti-U1 RNP antibodies in mixed connective tissue disease. In: Up To Date, Last updated: Nov 25, 2013.
7. Grader-Beck T, Wigley FM: Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am. 2005, 31, 465–481.
8. Bodolay Z., Szekanecz K. et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). Rheumatology. 2005, 44, 656-661.
9. Fagundes M., Caleiro M., Navarro-Rodriguez T. et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respiratory Medicine. 2009, 103, 854-860.
10. Burdt M., Hoffman R., Deutscher S. et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal Clinical and Serologic Findings. Arthritis & Rheumatism, 1999, 42, 899-909.

9 ARTROPATII INDUSE DE MICROCRISTALE

Artropatiile induse de microcristale reprezintă un grup de boli cu mecanism patogenic comun, având ca etiologie prezența de microcristale libere în cavitatea articulară.

Microcristalele implicate în etiologia acestui tip de artropatii pot fi:

- urat de sodiu (în gută);
- pirofosfat de calciu (pseudogută);
- fosfat bazic de calciu;
- oxalat de calciu (în insuficiența renală);
- cristale lipidice (colesterol, lipide lichide, chilomicroni);
- cristale proteice (crioglobuline, imunoglobuline mielomatoase, cristale Charcot-Leyden, hematoidină);
- corpi străini (intraarticulari sau extraarticulari) (1).

9.1 | GUTA

Guta sau boala depunerii de cristale de urat monosodic cuprinde mai multe condiții patologice care caracterizează exclusiv specia umană şi anume:

- **hiperuricemia** - creşterea nivelului seric al acidului uric peste 6,8 mg/dl la 37°C, nivel care reflectă suprasaturația fluidelor din corp;
- episoade recurente de **artrită acută** în care lichidul sinovial conține cristale de urat monosodic;
- depozite de cristale de urat monosodic sub formă de **tofi** intra- sau periarticulare, având drept consecință deformarea articulară şi pierderea consecutivă a funcționalității;
- **boala renală** cu afectarea tuturor structurilor: glomerular, tubular, interstițial şi vascular;
- **urolitiaza** cu acid uric. (2, 3)

9.1.1. Epidemiologie

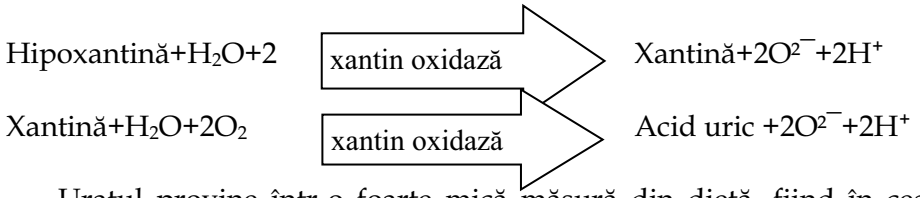
Hiperuricemia este o condiție foarte frecventă cu o prevalență variind între 2.6-47% în diverse populații. Cel mai important predictor al hiperuricemiei este indicele de masă corporală(IMC) (4).

Prevalența gutei în populația generală variază în limite destul de largi (1-15%), cu limita superioară în continuă creştere. Guta este mai frecventă la bărbați (raportul B:F este 2-7:1), la femei fiind frecventă după menopauză (3).

Incidența gutei creşte proporțional cu nivelul seric al acidului uric. Hiperuricemia se asociază cu afecțiuni ca: hipertensiunea arterială, boala cronică de rinichi, boli cardiovasculare, accident vascular cerebral şi elemente ale sindromului metabolic (hipertrigliceridemia, obezitatea şi rezistența la insulină). Rolul patogenic direct al hiperuricemiei în aceste boli nu este bine determinat (5).

9.1.2. Etiopatogenie

Acidul uric este produsul final de degradare oxidativă al purinelor în organismul uman, care, spre deosebire de alte specii, nu are în echipamentul enzimatic uricaza (enzima care degradează acidul uric în alantoină). Principala enzimă implicată în reacțiile finale de degradare a purinelor este xantin oxidaza a cărei inhibiție joacă un rol important în terapie.



Uratul provine într-o foarte mică măsură din dietă, fiind în cea mai mare parte sintetizat în ficat şi o cantitate foarte mică în intestinul subțire. Eliminarea acidului uric se face pe cale renală în proporție de 70%, restul eliminându-se prin salivă, suc gastric, secreții pancreatice şi intestinale.

Mecanismul de eliminare renală cuprinde patru componente:

- filtrare glomerulară (completă);
- reabsorbție tubulară (în proporție de 98%);
- secreție: sunt implicați diverşi transportori ai uratului (cei mai cunoscuți: URAT1 şi GLUT9 la nivelul segmentului inferior al tubului contort proximal);
- reabsorbție postsecretorie (partea inferioară a tubului contort proximal, porțiunea ascendentă a ansei Henle şi tubul colector).

Importanța cunoaşterii mecanismului de eliminare renală a acidului uric rezidă în faptul că formele primare de gută se pare că sunt determinate de modificări genetice la nivelul celor doi transportori mai sus amintiți şi de existența a numeroase medicamente care pot influența clearence-ul renal al acidului uric (2, 5, 6).

Cauzele hiperuricemiei:

1. Hiperproducția de acid uric:
   - anomalii enzimatice în calea metabolică a nucleotidelor purinice: hiperactivitate a fosforibozil pirofosfat sintetazei sau deficit de

hipoxantin fosforibozil transferază (a cărei deficiență completă determină sindromul Lesh-Nyhan);
- alte anomalii enzimatice: deficiența de glucozo-6- fosfatază, fructoză, 1-fosfat aldolază;
- aport crescut prin dietă bogată în purine;
- cauze hematologice (anomalii hemolitice, sindromul de liză tumorală acută);
- boli inflamatorii sistemice: psoriazis.

2. Hipoexcreție (situația cea mai frecvent întâlnită, 90% din cazuri)
   - boli renale: boala renală polichistică, nefropatia saturnină;
   - flux plasmatic renal scăzut;
   - medicamente: aspirina în doză mică, droguri citotoxice, diuretice (în special tiazidice), etambutol, etanol, levodopa, acid nicotinic, pirazinamida, ciclosporină, tacrolimus;
   - alte cauze: acidoza, toxemia gravidică, hipotiroidism , hiperparatiroidism.
3. Ambele situații: consumul de alcool (1, 3).

Patogenia atacului de gută

Atacul de gută are loc atunci când microcristalele de urat interacționează cu celulele sistemului imun determinând un răspuns inflamator. Celula inflamatorie predominantă atât în lichidul sinovial cât şi în membrana sinovială este neutrofilul.

Suprasaturația lichidului sinovial cu acid uric determină organizarea acestuia sub formă de microcristale, care în funcție de mărime, proteinele absorbite pe suprafață, mediul citokinic local, pot determina inițierea răspunsului inflamator. Cristalele de urat monosodic pot proveni şi din liza depozitelor sinoviale preformate (aceasta explică apariția atacurilor de gută în cazul inițierii medicației hipouricemiante).

Microcristalele au potențial de suprafață electronegativ ce determină legarea de acestea a unor proteine mai ales IgG dar şi complement, fibrinogen, kininogen. IgG legate de microcristale prin capătul Fab, pot interacționa prin capătul Fc cu neutrofilele, în acelaşi timp determinând şi activarea complementului pe calea clasică cu formarea de C3a şi C5a cu rol chemoatractant şi C3b cu rol în opsonizarea mai multor microcristale.

Cristalele de urat acoperite de IgG interacționează cu celulele inflamatorii rezidente (macrofage, fibroblaşti, mastocite) şi determină activarea acestora cu eliberarea de citokine (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8 cu rol în manifestările sistemice ale atacului de gută) şi chemokine, activarea moleculelor de adeziune endoteliale, migrarea şi activarea neutrofilelor, activarea COX-2 şi fosfolipazei A2. Microcristalele de urat monosodic sunt fagocitate de neutrofile şi se formează fagolizozomul; ulterior are loc distrucția acestuia cu eliberarea enzimelor lizozomale (5).

Atacul de gută este *autolimitat* (durează 7-10 zile în absența tratamentului antiinflamator) datorită transformării monocitelor în macrofage după fagocitoza microcristalelor de urat cu schimbarea tipului de citokine secretate spre un pattern non-inflamator. Alte ipoteze ar putea fi: migrarea din plasmă a unor macromolecule de tipul apolipoproteină B ce acoperă cristalele anulându-le efectul proinflamator, creşterea producției locale de Apo E şi TGFβ şi creşterea secreției de ACTH cu supresia răspunsului inflamator (7, 8).

9.1.3. Tablou clinic

Istoria naturală a gutei cuprinde următoarele stadii:

1. Hiperuricemia asimptomatică;
2. Artrita acută gutoasă intermitentă;
3. Perioada intercritică;
4. Artrita gutoasă cronică tofacee.

Hiperuricemia asimptomatică

Este perioada în care nivelurile acidului uric se mențin ridicate dar guta, manifestată prin episoade de artrită sau nefrolitiază urică, nu este încă simptomatică. Studiile epidemiologice privind hiperuricemia utilizează valori de peste 7mg/dl la bărbați şi 6mg/dl la femei, o valoare de peste 7mg/dl determină creşterea riscului de artrită gutoasă şi litiază renală.

Majoritatea pacienților cu hiperuricemie rămân asimptomatici toată viața. Această fază se încheie odată cu primul atac de gută sau apariția urolitiazei (până la 40% din pacienții cu gută pot prezenta cel puțin o colică renală înainte de primul episod de artrită). Hiperuricemia asimptomatică poate dura câteva decade, dar poate fi mult mai scurtă la pacienții cu creşteri marcate ale acidului uric (defecte metabolice înnăscute sau tratamentul cu ciclosporină) (4).

Artrita acută gutoasă intermitentă

Primul atac de gută la bărbați are loc în decadele 4 şi 6; la femei debutul este mai tardiv şi variază în funcție de menopauză.

Atacul tipic de gută este caracterizat prin:

- instalarea bruscă, adesea explozivă a simptomatologiei de obicei în cursul nopții, trezind pacientul din somn, dar poate apare în orice moment al zilei;
- prezența semnelor de inflamație la nivelul articulației afectate (căldură locală,edem, roşeața tegumentelor şi durere intensă);
- atinge intensitatea maximă în 4-12 ore de la debut;
- impotență funcțională marcată la nivelul membrului afectat.

Majoritatea atacurilor de gută sunt monoarticulare, boala având predilecție pentru articulațiile membrelor inferioare, 90% din pacienții cu gută

având artrită a primei articulații metatarsofalangiene a halucelui (figura 9.1) la un moment dat în cursul bolii (localizare denumită clasic podagră). Alte localizări frecvente: articulațiile tarsiene, glezna, călcâi, genunchi. După primele 5-6 episoade de artrită acută, pot fi afectate şi alte articulații: mâini (figura 9.2), radiocarpiene, coate. Localizări foarte rare pot fi:umărul, şoldul, coloana vertebrală, articulațiile sacro-iliace, sterno-claviculare şi temporo-mandibulare.

Figura 9.1. *Artrita MTF I*

Figura 9.2. *Atac de gută*

Simptomele articulare pot fi însoțite şi de simptome sistemice ca febră, frisoane, stare de rău care fac dificilă diferențierea de artrita septică.

Factorii care pot declanşa atacul de gută sunt cei care pot destabiliza microtofii cum ar fi pH-ul lichidului sinovial şi concentrația de urat şi anume:

- traumatismele articulare (explică localizarea predilectă la nivelul extremităților inferioare);
- intervențiile chirurgicale;
- infecțiile;
- iradierile (care modifică pH-ul sistemic);
- orice condiție sau medicație care modifică concentrația de urat atât în sensul creşterii (excesul alimentar, consumul de alcool, inițierea unei

medicații diuretice) sau scăderii (orice terapie hipouricemiantă începută fără tratamentul profilactic cu AINS) (3, 4, 9).

Perioada intercritică

Una dintre trăsăturile caracteristice ale atacului de gută este caracterul autolimitat. Un istoric clar de episoade de artrită acută urmate de perioade complet asimptomatice (așa numitele perioade intercritice) susține diagnosticul de gută. Perioada intercritică poate dura de la câteva luni până la câțiva ani. Odată cu progresia bolii la pacientul netratat, creşte frecvența atacurilor, sunt afectate mai multe articulații boala evoluând cu afectare oligoarticulară sau poliarticulară, atacurile sunt mai severe şi de durată mai lungă (9).

Artrita gutoasă cronică avansată

Trecerea de la artrita gutoasă intermitentă la forma avansată este realizată atunci când perioadele intercritice nu mai sunt complet asimptomatice. Acest stadiu era anterior denumit gută cronică tofacee, însă deşi tofii gutoşi sunt cele mai caracteristice leziuni ale artritei gutoase avansate, ei nu sunt întotdeauna prezenți. De asemenea au fost descrise cazuri în care tofii gutoşi erau prezenți încă din perioada de artrită intermitentă.

În acest stadiu articulațiile afectate prezintă durere şi tumefacție persistente, deşi intensitatea simptomelor este mult mai scăzută decât în timpul atacurilor. Atacurile de gută pot avea în continuare loc pe fondul acestor dureri cronice, şi, în absența terapiei, pot fi foarte frecvente (la câteva săptămâni) (figura 9.3).

În fazele inițiale tofii nu pot fi detectabili clinic, dar tofii osoşi sau periarticulari pot fi detectați ecografic sau prin RMN. Afectarea poliarticulară este cea mai frecventă în acest stadiu, afectarea simetrică a articulațiilor mici de la mâini şi picioare poate fi confundată cu poliartrita reumatoidă. Eroziunile şi distrucțiile osoase din acest stadiu al gutei pot fi la fel de severe şi dizabilitante ca cele din poliartrita reumatoidă.

Toful gutos (figura 9.3. B) reprezintă o reacție inflamatorie de tip granulomatos având un centru clar format din cristale aciculare de urat de sodiu înconjurat de o coroană de celule inflamatorii: limfocite, celule epitelioide, histiocite şi rare neutrofile.

Depozitele tofacee pot fi localizate la nivelul degetelor, mâinii, genunchilor sau picioarelor,suprafeței ulnare a antebrațului, olecran, antehelix, tendonului lui Achille (mai rar: limbă, epiglotă, corzi vocale, cartilaj aritenoid, valve cardiace). De obicei tofii sunt nedureroşi, dar poate exista o reacție inflamatorie în jurul lor. Pielea supraiacentă se poate ulcera eliminându-se un material alb, bogat în cristale de urat de sodiu (1, 9).

Figura 9.3. *Gută cronică tofacee forma poliarticulară: puseu (mâini-A, tof gutos-B, antepicior-C, D)*

Boala renală asociată hiperuricemiei este cea mai frecventă complicație a gutei după cea articulară. Se poate prezenta sub mai multe forme:

- **Nefropatia uratică** este secundară depunerii cristalelor de urat în interstițiul renal al medularei şi piramidelor renale. Se poate manifesta sub forma albuminuriei de obicei intermitentă, rar progresând spre deteriorarea funcției renale mai ales la pacienții hipertensivi.
- **Nefropatia urică** este rezultatul precipitării acidului uric în tubii colectori şi uretere şi poate evolua către insuficiență renală acută. De obicei această formă este întâlnită în sindromul de liză tumorală acută după inițierea terapiei citostatice.
- **Nefrolitiaza urică** este mai frecventă la pacienții cu forme de gută primară. Probabilitatea dezvoltării calculilor renali creşte odată cu nivelul seric al acidului uric (1, 4).

9.1.4. Forme clinice particulare

Guta cu debut precoce

Circa 5% din pacienții cu gută prezintă primele simptome sub vârsta de 25 de ani. Aceştia au o evoluție mai severă a bolii, au antecedente familiale

semnificative şi deseori necesită un tratament hipouricemiant mai agresiv. Este necesar un consult genetic, eventual măsurarea uricozuriei şi calcularea clearence-ului acidului uric care poate evidenția 2 categorii:

- pacienți cu deficit de eliminare a acidului uric;
- pacienți cu hiperproducție de acid uric.

Pacienții de vârstă tânără cu hiperproducție prezintă defecte enzimatice în căile de producere ale acidului uric, glicogenoze, hemoglobinopatii sau leucemii. Orice nefropatie la vârsta copilăriei poate cauza hiperuricemie, însă doar două condiții provoacă inevitabil gută: nefropatia hiperuricemică familială juvenilă şi boala renală chistică medulară cu transmisie autosomal dominantă (4, 9).

Guta la femei

La femei guta debutează la o vârstă mai înaintată, în condițiile asocierii mai multor comorbidități (hipertensiune arterială, insuficiență renală). Frecvent boala este diagnosticată într-un stadiu avansat, de obicei sub forma poliarticulară cu multipli tofi, în special la nivelul mâinilor (4, 9, 10).

Guta la pacienții transplantați

Este de obicei datorată tratamentului imunosupresor cu ciclosporină sau tacrolimus, care în afară de hipertensiune pot produce o scădere a capacității rinichiului de a excreta acid uric. Evoluția bolii este mult mai accelerată decât în forma clasică, stadiul hiperuricemiei asimptomatice fiind mult mai scurt în guta indusă de ciclosporină. Artrita acută este mai puțin zgomotoasă la aceşti pacienți datorită administrării concomitente de azatioprină sau corticoterapiei (4, 9).

Guta saturnină

Hiperuricemia şi guta sunt complicații binecunoscute ale intoxicației cronice cu plumb, printr-un mecanism care scade excreția tubulară a acidului uric. Caracteristicele clinice se pare că sunt similare cu cele ale gutei clasice, deşi atacurile de gută saturnină afectează predominant genunchii, tind să fie poliarticulare, iar tofii sunt mai rari (4, 9).

9.1.5. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Analiza biochimică a sângelui poate evidenția nivelul crescut al **acidului uric**, dar există şi cazuri când acesta este în limite normale (se normalizează în cursul atacului de gută datorită eliberării de ACTH).

În cursul atacului de gută este evidențiat un **sindrom inflamator** care poate fi intens, exprimat prin creşterea proteinelor de fază acută (fibrinogen,

proteina C reactivă) și a VSH-ului. Hemoleucograma poate evidenția în atacul acut de gută leucocitoză şi trombocitoză.

Testele funcționale hepatice (GGT, transaminaze) şi renale, precum şi explorarea metabolismului lipidic şi glucidic pot oferi date despre etiologia hiperuricemiei, dar şi prezența unor boli asociate.

Uricozuria în urina din 24 ore, stabileşte mecanismul de producere al hiperuricemiei (deficit de eliminare sau hiperproducție) şi este obligatorie la pacienții tineri (1).

Examenul lichidului sinovial

Este esențial în stabilirea diagnosticului. Macroscopic lichidul sinovial are un aspect albicios, filant. Microscopic se remarcă prezența unui număr mare de leucocite (>50000/mm^3) cu predominanța neutrofilelor, având caracter inflamator. Examinarea la microscopul optic cu lumină polarizată, evidențiază prezența cristalelor aciculare de urat de sodiu cu birefringență negativă.

Sunt obligatorii culturile din lichidul sinovial pentru excluderea unei artrite septice (1, 3).

b. Investigații imagistice

Radiografia convențională poate oferi date utile pentru diagnosticul diferențial.

În atacul acut de gută modificările radiologice sunt nespecifice şi constau în edem al părților moi şi osteoporoză periarticulară. Când atacul se remite osul se remineralizează, dar pot apărea modificări cronice.

În artrita gutoasă avansată modificările radiologice sunt determinate de tofii gutoşi şi de efectele lor asupra părților moi şi osului. Cel mai frecvent este afectată prima articulație metatarsofalangiană, dar poate fi prezentă o afectare poliarticulară cu caracter eroziv. Tofii sunt formațiuni nodulare radiotransparente periarticulare, dar pot avea şi o densitate crescută sau calcificări. Pot fi evidențiați şi tofii intraosoşi sub forma unor chisturi subcondrale bine delimitate, care se pot calcifica.

Tofii pot eroda osul adiacent ducând la producerea de eroziuni care pot fi intraarticulare sau paraarticulare. Aceste eroziuni sunt de obicei bine delimitate cu margini sclerotice şi pot împinge corticala cu crearea aspectului de „os suflat" caracteristic gutei (figura 9.4). Se pot dezvolta punți osoase care acoperă toful, ca rezultat al stimulării periostale. Păstrarea spațiului articular şi a densității osoase este o caracteristică a gutei până la formarea artrozei secundare (1, 3).

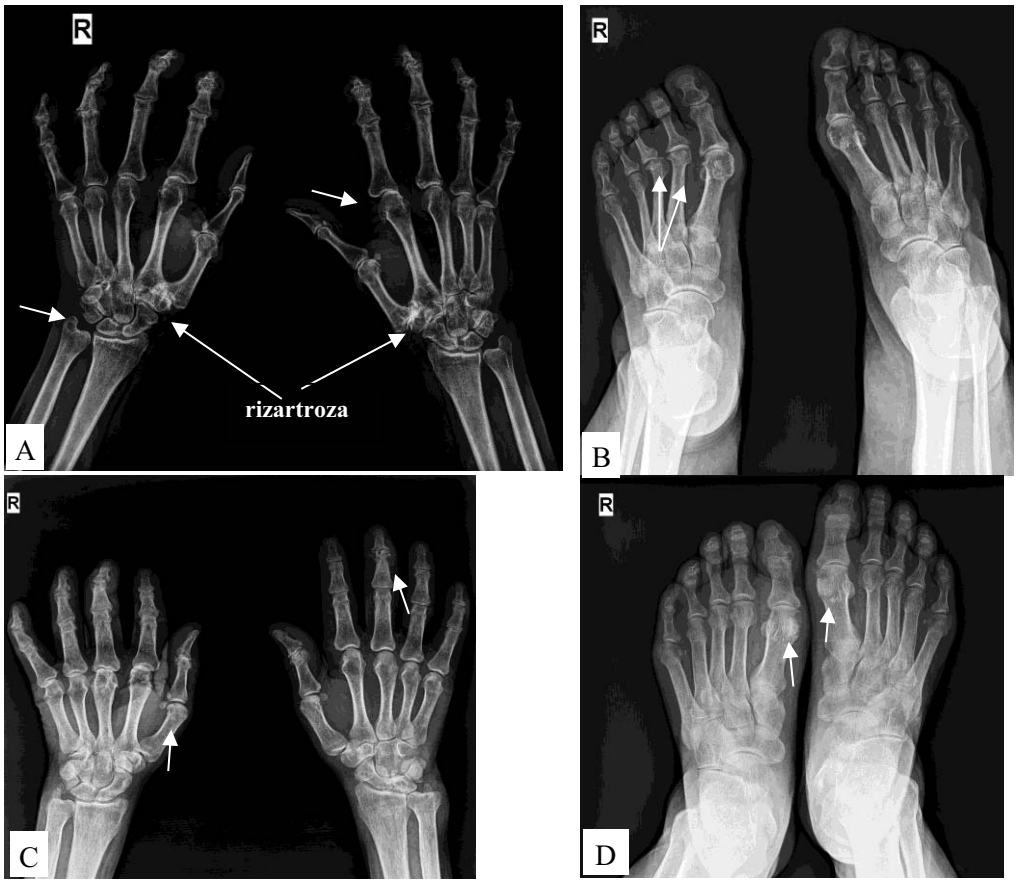


Figura 9.4. *MCF II stâng (A) și MTF II, III drept (B) cu producții marginale grosiere sugestive de gută și modificări severe de artroză secundară police (rizartroză) și IFD mâini bilateral. Aspecte radiologice specifice de gută: eroziuni și macrogeode cu margine sclerotică ce împing corticala spre periferie, aspect de "os suflat" (C, D).*

Ecografia musculo-scheletală

Agregatele de cristale de urat monosodic pot fi identificate prin ultrasonografie în diferite zone anatomice şi țesuturi încă de la debut, ceea ce poate constitui o metodă de diagnostic precoce al gutei (figura 9.5). Agregatele de urat monosodic pot fi identificate la nivelul:

- cartilajului hialin (sub forma hiperecogenității suprafeței cartilajului);
- lichidului sinovial (agregate de diferite ecogenități);
- tendoanelor (aspect hiperecogen, cu halou hipoecogen reprezentat de reacția inflamatorie, în care se poate evidenția semnal Doppler);
- osului (eroziuni osoase, având frecvent localizarea în porțiunea medială a capului metatarsianului I);
- țesuturile moi periarticulare (depozite tofacee cu grade variate de ecogenitate).

De asemenea această metodă permite aspirarea ghidată ecografic chiar în cazul unor cantități mici de lichid sinovial (11, 12).

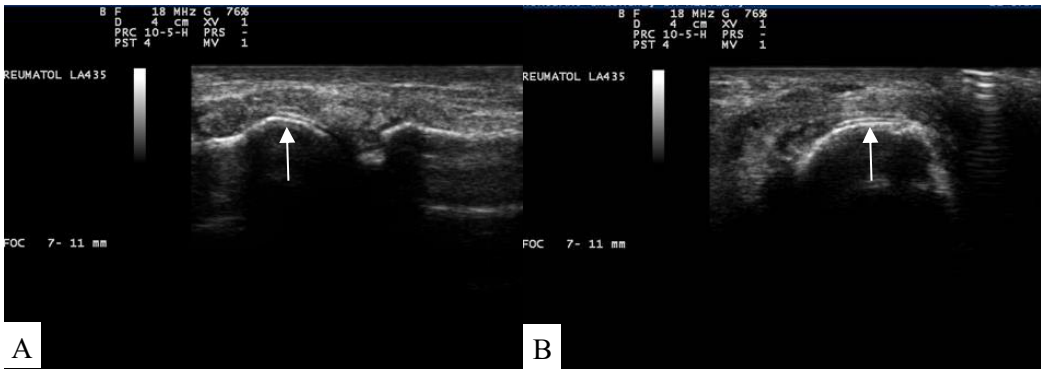


Figura 9.5. *Importantă proliferare sinovială la nivelul articulației MTF haluce la un pacient cu gută: secțiune longitudinală (A) și secțiune transversală (B), scală gri. Se remarcă prezența semnului dublului contur (săgeată) la nivelul cartilajului capului metatarsian (prin depozitarea cristalelor de urat monosodic la nivelul stratului superficial al cartilajului hialin).*

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Poate detecta foarte precoce tofii gutoşi şi se poate dovedi foarte utilă în diagnosticul complicațiilor gutei cum ar fi: osteonecroza, chistul popliteu disecant, sindromul de canal carpian, rupturi de tendoane, compresia rădăcinilor nervoase în cazul afectării axiale (12, 13).

9.1.6. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de gută este cel mai bine stabilit în prezența evidențierii cristalelor aciculare de urat monosodic prin microscopie cu lumină polarizată în lichidul sinovial, însă monoartrita acută, hiperuricemia și răspunsul la administrarea de colchicină orientează diagnosticul.

În 1977 ACR (American College of Rheumatology) a propus următoarele criterii pentru susținerea diagnosticului (tabel 9.1) (4).

Tabel 1.*Criteriile ACR 1977 de diagnostic în artrita acută gutoasă*

Criterii de diagnostic ale artritei acute gutoaseACR (1977)
1. Mai mult de un atac de artrită acută; 2. Inflamația maximală care se dezvoltă în 24 ore; 3. Artrită acută monorticulară; 4. Roşeața tegumentelor din jurul articulației; 5. Durere şi edem al primei articulații metatarsofalangiene; 6. Atac unilateral la nivelul primei articulații metatarsofalangiene; 7. Atac unilateral la nivelul articulațiilor tarsului; 8. Suspiciunea de tof gutos; 9. Hiperuricemie; 10. Edem asimetric la nivelul unei articulații evidențiat radiologic; 11. Chişti corticali fără eroziuni; 12. Culturi negative din lichidul sinovial recoltat în timpul episodului acut.
Diagnostic pozitiv: prezența a 6 din 12 criterii.

9.1.7. Diagnostic diferențial

Având în vedere prezența mai multor stadii evolutive ale bolii, guta trebuie diferențiată de alte patologii în funcție de stadiu (tabel 9.2) (4).

Tabel 2.*Diagnosticul diferențial al gutei*

Artrita acuta gutoasa	Artrita cronica gutoasa
Alte artropatii microcristaline (condrocalcinoza, boala prin depozite de hidroxiapatită)	Alte artropatii microcristaline (condrocalcinoza)
Artrita septică	Poliartrita reumatoidă
Traumatismele	Artroza (mai ales la nivelul MTF I)
Celulita	Boala Lyme
Artrita din boala Lyme	Artrite infecțioase
Artrita reactivă	Artrita psoriazică
Artrita psoriazică	
Sarcoidoza	
Poliartrita reumatoidă	

9.1.8. Tratament

Scopurile tratamentului gutei sunt:

- Tratarea promptă și corect instituită a atacului acut de gută;
- Prevenirea recurențelor atacului acut de gută;
- Prevenirea complicațiilor (prin depunerea cristalelor de urat monosodic la nivel articular, renal);
- Prevenirea și tratarea comorbidităților (obezitatea, HTA, sindrom dislipidemic și diabet zaharat) (4).

Hiperuricemia asimptomatică

Nu constituie o indicație de tratament medicamentos , cu excepția prevenției sindromului de liză tumorală acută, deoarece nu toți pacienții cu hiperuricemie dezvoltă gută. Concentrația serică a acidului uric poate fi normalizată prin înlocuirea medicației care creşte acidul uric, controlul optim al hipertensiunii, scădere ponderală (printr-o dietă săracă în carbohidrați), reducerea consumului de alcool. La pacienții cu boală cronică de rinichi în stadii avansate, hemodializa reduce semnificativ nivelul acidului uric (3, 4, 14).

Tratamentul artritei acute gutoase prezintă următoarele obiective:

- tratamentul atacurilor de gută, inclusiv cele induse de inițierea tratamentului hipouricemiant;
- evitarea atacurilor acute printr-un tratament profilactic adecvat;
- scăderea acidului uric seric până la un nivel la care cristalele de acid uric se dizolvă, eliminând posibilitatea inflamației;
- recunoaşterea şi tratamentul condițiilor asociate cum ar fi sindromul metabolic (14).

Principalele opțiuni terapeutice în atacul de gută sunt: colchicina, AINS şi corticoterapia.

Artrita acută gutoasă răspunde la fiecare dintre acestea, astfel încât alegerea uneia dintre ele este influențată de funcțiile renală, cardiacă, hepatică sau de bolile gastrointestinale şi de tratamentul anticoagulant preexistent. Răspunsul terapeutic este mai slab la pacienții cu afectare poliarticulară comparativ cu cei cu monoartrită (3, 4, 14).

Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS)

Conform studiilor clinice, majoritatea AINS sunt eficiente în tratamentul atacului de gută. Se pot administra: Indometacin 150-200 mg/zi 3 zile, urmat de 75-100mg/zi 4-7 zile (eficiență bună, utilizare limitată din cauza efectelor adverse gastrointestinale şi cefaleei); Naproxen 500mgx2/zi, 5 zile apoi 500−750mg/zi 4-7 zile.

AINS COX-2 selective s-au dovedit eficiente, cel mai bine studiat fiind Etoricoxibul, ce se poate administra în atacul de gută în doza maximă de 120mg/zi. Salicilații nu sunt recomandați din cauza capacității lor de a influența nivelul seric de urat (15, 16, 18).

Colchicina

Este un alcaloid extras din brânduşa de toamnă (Colchicum autumnale), folosit în tratamentul gutei de aproape 2 milenii. Mecanismul de acțiune constă în legarea de tubulina nepolimerizată, formând un complex ce reglează funcționarea microtubulilor şi a citoscheletului, influențând deci proliferarea celulară, transducția semnalelor intracelulare, expresia genelor, chemotaxia şi secreția granulelor neutrofilelor cu inhibarea tuturor funcțiilor acestora (fagocitoză, eliberarea de mediatori ai inflamației, chemotaxia, adeziunea şi mobilitatea).

Colchicina are un indice terapeutic foarte mic, ceea ce înseamnă că efectele secundare le preced sau coincid cu cele terapeutice. Se administrează per os, de preferat în primele 36 ore de la debutul artritei (când are cea mai mare eficiență), fiind tratamentul de elecție cu excepția pacienților cu intoleranță sau contraindicații .

Modul de administrare trebuie individualizat în funcție de vârstă şi comorbidități. EULAR recomandă administrarea în primele 12 h de la debutul artritei a unei doze de 1 mg, urmată la interval de o oră (sau chiar 2 ore) de administrarea a încă 0,5 mg, această schemă având scopul de a evita efectele adverse gastrointestinale.

La pacienții tineri, fără afectare renală sau hepatică, doza maximă recomandată nu trebuie să depăşească 0,5 mgx3/zi. De obicei această doză este menținută până la remiterea completă a simptomatologiei, maxim 1−2săptămâni. La pacienții vârstnici doza recomandată este de 0,5 mgx2/zi, iar în cazul anomaliilor hepatice sau renale doza este de 0,5mg/zi însoțită de hidratare corespunzătoare. La pacienții cu boală cronică de rinichi ajustarea

dozei se face în funcție de clearence-ul de creatinină. Există şi forma de administrare iv, nerecomandată din cauza riscului de supradozaj.

Efectele adverse gastrointestinale (greață, vărsături şi diaree uneori severă) sunt cele mai frecvente. Supradozajul poate determina depresie medulară (maximă la o săptămână de la inițierea terapiei), afectare cardiacă (aritmii şi colaps cardiovascular), hepatotoxicitate, alopecie, miopatie (cu afectarea predominantă a musculaturii proximale şi creşterea CK), neuropatie (4, 15, 17).

Glucocorticoizii

Studiile au demonstrat că Prednisonul în doză de 30-35mg/zi timp de 5 zile este cel puțin la fel de eficient ca AINS în tratamentul atacului de gută. În cazurile severe de gută poliarticulară se poate administra Metilprednisolon intravenos în cură scurtă.

O altă opțiune este administrarea unei doze de triamcinolon (60 mg administrat intramuscular). În atacurile care implică una sau două articulații mari, se pot administra glucocorticoizi intraarticular. Este indicată şi inițierea unei doze profilactice de colchicină odată cu corticoterapia, pentru a evita atacurile de gută ce pot apărea la întreruperea glucocorticoizilor (14, 15).

ACTH

Hormonul adrenocorticotrop care stimulează producția de glucocorticoizi la nivelul suprarenalei, este o alternativă foarte eficientă, la pacienții fără insuficiență suprarenaliană preexistentă. Este preferat ACTH de sinteză (tetracosactidum) din cauza riscului scăzut de reacții alergice.

Tratamentul profilactic al atacurilor de gută

În stadiile precoce ale gutei atacurile sunt mai rare, dar în absența unui tratament atacurile devin frecvente şi cuprind mai multe articulații. Inițierea terapiei hipouricemiante poate determina episoade de acutizare din cauza procesului de remodelare a tofilor, de aceea toți pacienții care primesc terapie hipouricemiantă trebuie să primească tratament antiinflamator profilactic care trebuie continuat atât timp cât boala este activă clinic sau atât timp cât se mențin niveluri mari ale acidului uric seric.

Ultimele ghiduri recomandă inițierea terapiei profilactice cu 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului hipouricemiant şi continuarea terapiei 6 luni după atingerea nivelului țintă a acidului uric (adică 6mg/dl). **De elecție pentru tratamentul profilactic este colchicina** în doză de 0,5−0,6mgx1-2 /zi.

La pacienții care nu tolerează colchicina sau dezvoltă efecte adverse se poate înlocui cu AINS în doze mai mici (ex.: indometacin 25mg/zi sau naproxen 250-500mg/zi). Corticoterapia în doză mică (PDN sub 10mg/zi) poate fi folosită ca ultimă opțiune la pacienții cu contraindicații la colchicină sau AINS. În cazul gutei cronice refractare se poate utiliza terapia biologică cu antagonişti ai IL-1, de exemplu anakinra în doză de 100mg/zi subcutanat timp de trei zile (4, 14, 15, 17, 18, 19).

Tratamentul hipouricemiant

Ghidurile curente recomandă reducerea nivelului seric al acidului uric sub 6mg/dl (ideal între 5-6mg/dl) nivel care trebuie menținut pe tot parcursul vieții. Sub acest nivel se pare că scad depozitele tisulare de urat, se produce dizolvarea tofilor şi se reduce frecvența atacurilor de gută datorită scăderii riscului de precipitare a cristalelor de urat monosodic. În cazul gutei tofacee este necesară o scădere mai drastică la 3-5mg/dl, care permite o mai bună dizolvare a tofilor.

Indicațiile tratamentului hipouricemiant sunt:

- atacuri de gută frecvente (mai mult de 2 pe an);
- hiperproducție de acid uric;
- urolitiază;
- prezența tofilor gutoşi;
- atacuri severe, refractare;
- artrita gutoasă cronică, persistentă.

Medicamentele hipouricemiante se împart în 3 categorii:

- inhibitorii xantinoxidazei: allopurinol, febuxostat;
- uricozurice: probenecid, benzbromaronă;
- uricaze: pegloticaza.

Inhibitorii xantin oxidazei

Allopurinolul (Milurit®) este principalul drog hipouricemiant având numeroase avantaje:

- cost redus;
- eficacitate crescută;
- profil de siguranță avantajos.

Allopurinolul este un analog al bazelor purinice, care inhibă activitatea xantin oxidazei, enzima responsabilă de oxidarea hipoxantinei şi xantinei în acid uric. El este convertit la nivel hepatic în metabolitul său activ oxipurinol, care are un timp de înjumătățire de 24 ore, fapt care permite administrarea sa într-o singură doză zilnică de până la 300mg. Oxipurinolul se elimină predominant pe cale renală.

Până la 10% din pacienții tratați cu allopurinol dezvoltă efecte adverse:

- gastrointestinale (greață, diaree);
- creşterea transaminazelor hepatice;
- efecte asupra SNC;
- prurit cutanat, rash maculo-papular;
- sindrom Stevens-Johnson (necroliza epidermică toxică);
- sindrom major de hipersensibilitate la allopurinol (boală multiorganică severă manifestată sub formă de rash, disfuncție hepatică şi renală, eozinofilie şi vasculită), care constituie contraindicații ale readministrării acestei substanțe.

Alte reacții adverse mai rare sunt: supresia medulară, hepatită granulomatoasă, icter colestatic şi necroză hepatică severă, motiv pentru care este necesară monitorizarea funcției hepatice şi a hemogramei.

Poate interacționa cu diverse medicamente ca azatioprina, 6–mercaptopurina şi teofilina al căror metabolism este mediat de xantin oxidază.

Mod de administrare:

- inițial se administrează 100mg/zi;
- ulterior se creşte doza cu 100mg la câteva săptămâni, până la atingerea nivelului seric țintă al acidului uric (se poate administra o doză maximă de 800mg/zi).

Administrarea se face în doză unică dimineața, sau doza se poate divide pentru a evita efectele adverse gastrointestinale. La pacienții cu boală cronică de rinichi doza se adaptează în funcție de clearence-ul de creatinină (maxim 200mg la un clearence de 10-20ml/min şi maxim 100mg la clearence sub 10ml/min) (4, 14, 15).

Febuxostatul este un inhibitor selectiv al xantin oxidazei care ocupă situs-ul activ al enzimei, inactivându-l. Este în principal metabolizat în ficat, eliminarea renală având un rol minor. Febuxostatul nu afectează metabolismul pirimidinic, evitând astfel anumite efecte adverse ale allopurinolului.

Mod de administrare: se recomandă în doză de 40mg/zi; dacă acidul uric nu se normalizează după 2 săptămâni, se creşte doza la 80mg/zi (priză unică), doza maximă fiind de 120mg/zi.

Dintre efectele adverse notăm: rash cutanat, creşterea enzimelor hepatice, diaree, artralgii însă în proporție mult mai mică decât în cazul allopurinolului.

Indicațiile tratamentului cu febuxostat sunt intoleranța la allopurinol şi eşecul tratamentului cu allopurinol la dozele maxim tolerate (20).

Uricozuricele

Uricozuricele au ca mecanism de acțiune inhibiția reabsorbției anionului de urat la nivelul epiteliului tubului proximal şi creşterea excreției renale a acidului uric, reducând nivelul seric al acestuia.

Probenecidul, benzbromarona şi **sulfinpirazona** precum şi alte droguri cu acțiune uricozurică (sartanii şi salicilații în doze mari) inhibă transportorul de anioni de urat-URAT1 localizat la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale din tubul proximal.

Probenecidul şi benzbromarona inhibă şi reabsorbția anionului urat în interstițiul peritubular prin GLUT9 localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulelor epiteliale tubulare.

Mod de administrare:

- Benzbromarona se administrează în doză de 50-100mg X2/zi, în funcție de răspunsul terapeutic.

- Probenecidul se administrează începând de la 250mgX2/zi până la 1000mg de două ori pe zi.

Uricozuricele pot duce la formarea urolitiazei, efect care se combate prin alcalinizarea urinii şi hidratare adecvată mai ales la inițierea tratamentului. Terapia cu uricozurice este contraindicată la pacienții cu clearence-ul creatininei scăzut (sub 60ml/min), cu hiperproducție de acid uric sau cu istoric de litiază renală. Uricozuricele pot fi utilizate la pacienții care nu tolerează allopurinolul sau la cei la care terapia cu allopurinol în doze maxime nu are rezultate optime (14).

Uricazele

Uricazele degradează acidul uric insolubil în alantoina solubilă, folosirea lor este limitată datorită reacțiilor alergice (1).

Rasburicaza este o enzimă fungică, obținută prin recombinare genetică, folosită în tratamentul preventiv al sindromului de liză tumorală acută. Este o substanță intens imunogenă ceea ce contraindică administrarea sa mai mult de câteva luni.

Pegloticase este o uricază, care, prin PEG-ilare, îşi pierde imunogenicitatea. Se administrează parenteral în doză de 8 mg la 2 săptămâni, în guta cronică tofacee severă forma poliarticulară. A fost aprobată în septembrie 2010 de către FDA pentru tratamentul gutei cronice refractare la terapia standard.

Tratamentul condițiilor asociate

Hiperuricemia şi guta sunt elemente ale sindromului metabolic. La aceşti pacienți se recomandă o dietă hipocalorică şi hipolipidică, ce scade nivelul de urat prin creşterea clearence-ului acestuia. Se recomandă de asemenea evitarea alimentelor bogate în purine, scăderea consumului de alcool şi a băuturilor răcoritoare îndulcite cu zahăr.

9.1.9. Evoluție și prognostic

Guta este o boală cu evoluție cronică, progresivă, în care momentul inițierii tratamentului hipouricemiant decide prognosticul pe termen lung.

Bibliografie selectivă:

1. Predețeanu D. Artrite induse de microcristale. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 436- 461.
2. Keenan R., Nowatzky J., Pillinger M.Etiology and Pathogenesis of Hyperuricemia and Gout. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1533-1553.
3. Janson R. Gout. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 325-333.

4. Burns C., Wortmann R. Clinical Features and Treatment of Gout. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1554-1575.
5. McLean L., Becker M. Etiology and pathogenesis of gout. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1841-1857.
6. Choi H., Mount D., Reginato A. et al. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 2005, 143, 499-516.
7. Dalbeth N., Haskard D. Mechanisms of inflammation in gout. Rheumatology 2005, 44, 1090-1096.
8. Yagnik D., Evans B., Florey O. et al. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. Arthritis Rheum. 2004, 50, 2273-2280.
9. Edwards N. Clinical gout.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1859-1865.
10. DeSouza AWS, Fernandes V, Ferrari AJL. Female gout: clinical and laboratory features. J Rheumatol. 2005, 32, 2186-2188.
11. Grassi W., Filippucci E. Artrite microscristaline- guta si condrocalcinoza. In: Fodor D. Ecografie clinica musculoscheletala. Editura Medicală, Bucuresti, 2009, 320-327.
12. Carter J., Kedar R., Anderson S. et al.An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. Rheumatology. 2009, 48, 1442-1446.
13. Popp J., Bidgood W., Edwards N. Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists. Semin Arthritis Rheum, 1996, 25, 282-289.
14. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout: II. Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006, 65, 1312-1324.
15. Terkeltaub R. The management of gout and hyperuricemia. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2011, 1866-1874.
16. Rubin B., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum .2004, 50, 598-606.
17. Terkeltaub R. Colchicine update: 2008. Semin Arthritis Rheum.2009, 38, 411-419.
18. Janssens HJ, Janssen M, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet 2008; 371:1854-1860.
19. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007, 9, R28.
20. Becker M., Schumacher H., Wortmann R. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005, 353, 2450-2461.

9.2 | BOALA ASOCIATĂ DEPUNERII CRISTALELOR DE PIROFOSFAT CALCIC (CONDROCALCINOZA)

Boala depunerii de cristale de pirofosfat calcic (PPC) cuprinde mai multe condiții determinate de depunerea acestui tip de cristale în diverse țesuturi (cartilaj, os, ligamente, tendoane).

Condrocalcinoza reprezintă calcificarea cartilajului hialin sau fibrocartilajului identificat prin metode imagistice sau histologice, datorată depunerii cristalelor de pirofosfat calcic (1).

Artrita asociată cristalelor de pirofosfat calcic reprezintă un sindrom clinic de sinovită acută determinat de depunerea intraarticulară a cristalelor de pirofosfat calcic (denumită anterior pseudogută).

9.2.1. Etiopatogenie

Frecvența condrocalcinozei creşte odată cu vârsta ajungând la 60% la cei peste 80 ani. Există şi forme familiale (debut la vârste mai tinere, forme poliarticulare), ceea ce indică prezența unei componente genetice (de exemplu mutația genei ANK care controlează nivelul pirofosfatului extracelular) (1, 2).

Există câteva afecțiuni endocrine care favorizează apariția depunerii cristalelor de PPC: hiperparatiroidismul primar şi secundar, ocronoza, hemocromatoza, boala Wilson, hipomagnezemia (terapia cu tacrolimus sau diuretice, aport insuficient de magneziu), hipofosfatazia, hipotiroidismul, artropatia neuropatică Charcot, amiloidoza (3).

Formarea cristalelor de pirofosfat dihidrat de calciu este influențată de concentrația ionului pirofosfat şi prezența promotorilor şi inhibitorilor tisulari ai cristalizării acestuia. Fagocitoza acestor cristale duce la inițierea inflamației articulare printr-un proces asemănător celui din gută (2).

9.2.2. Tablou clinic

Condrocalcinoza poate fi descoperită întâmplător, fiind complet asimptomatică, sau poate avea multiple manifestări clinice dintre care cele mai frecvente sunt sinovita acută şi artrita cronică.

Artrita acută determinată de cristalele de PPC este cea mai frecventă cauză de monoartrită la pacienții vârstnici. Poate fi unica manifestare a bolii sau se suprapune condrocalcinozei sau artropatiei cu PPC asimptomatice.

Poate fi afectată orice articulație inclusiv prima articulație metatarso-falangiană simulând guta, dar cea mai frecvent implicată articulație este genunchiul, urmată de articulația radio-carpiană, umăr, gleznă şi cot. Afectarea oligo sau poliarticulară este mult mai rară. Debutul este brusc cu durere severă, redoare şi edem, maxime la 6-24 ore de la debut.

Obiectiv se constată eritem şi căldură a tegumentelor, sensibilitate la palparea interliniului articular, tumefacție articulară, limitarea dureroasă a mobilității.

Simptomele articulare pot fi însoțite şi de febră înaltă, iar la pacienții în vârstă poate apărea stare de rău şi stări confuzionale. Atacurile au caracter autolimitat, cu durată de 1-2 săptămâni.

Factorii care pot declanşa episodul artritic sunt:

- traumatismul direct al articulației;
- afecțiuni intercurente (pneumonie, infarct miocardic);
- intervenții chirurgicale (mai ales paratiroidectomia);
- transfuzii, administrare parenterală de lichide, inițierea terapiei de substituție cu hormoni tiroidieni, injectarea intraarticulară de hialuronat, tratamentul cu bisfosfonați (1, 2, 3).

Artropatia cronică prin depunere de pirofosfat calcic

Majoritatea pacienților sunt vârstnici, frecvent femei**.** Principalele articulații afectate sunt genunchii, radio-carpienele, umerii, coatele, şoldurile, articulațiile mediotarsiene. La mâini, articulațiile metacarpofalangiene II şi III sunt cel mai sever afectate. Pacienții acuză dureri articulare cronice, redoare matinală, afectarea mobilității.

Articulațiile afectate prezintă semne tipice de artroză (mărire de volum, crepitații, limitarea mobilității) cu grade variate de sinovită (tegumente calde, sensibilitate la palparea interliniului articular, revărsat intraarticular, edem al părților moi), modificări mai evidente la nivelul genunchilor, articulațiilor radiocarpiene sau glenohumerale.

Artropatia cronică prin depunere de pirofosfat poate fi **diferențiată de artroza clasică** prin următoarele caracteristici:

- afectarea articulațiilor radiocarpiene, umerilor, gleznelor şi coatelor este foarte rară în artroză, precum şi afectarea în special a compartimentului medial al genunchiului;
- prezența semnele de sinovită;
- suprapunerea episoadelor de artrită acută.

În general evoluția bolii este benignă, articulațiile afectate devenind artrozice.

Există şi o formă rapid progresivă în special la nivelul genunchilor, umerilor sau şoldurilor, mai frecventă la femeile vârstnice denumită **artropatia distructivă prin depunere de pirofosfat sau artrita pseudoneuropatică.**

Manifestări clinice mai rare pot fi: afectarea predominantă a articulațiilor gleno-humerale cu redoare marcată (care mimează polimialgia reumatică), afectarea axială (în formele familiale pot fi confundate cu spondilita anchilozantă), tendinite şi tenosinovite, bursite şi forma „tofacee" sau tumorală (2).

9.2.3. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

În episoadele de *artrită acută* se constată prezența sindromului inflamator şi leucocitozei cu neutrofilie uneori impresionante.

În *artropatia cronică* poate fi prezent un sindrom inflamator moderat şi anemie uşoară. Deoarece depunerea de cristale de pirofosfat calcic poate fi semnul unei boli metabolice, la o parte din pacienți (mai ales la cei cu debut sub 65 ani, forme poliarticulare, atacuri recurente) se recomandă screening-ul acestor afecțiuni prin următoarele investigații: calcemia, fosfataza alcalină, magneziemia, feritina, funcția hepatică, TSH.

Examinarea lichidului sinovial şi culturile din acesta sunt obligatorii pentru diferențierea de artrita septică. Lichidul sinovial are aspect tulbure sau sangvinolent, cu numeroase leucocite (90% neutrofile).

Examinarea la microscopul cu lumină polarizată poate pune în evidență cristale de pirofosfat de calciu romboide, cu birefringență pozitivă slabă. Sunt mai puțin numeroase decât cristalele de urat de sodiu şi deci mai greu de pus în evidență, fiind necesare colorații speciale, analize spectofotometrice sau în microscopie electronică (2).

b. Investigațiile imagistice

Examinarea radiografică pune în evidență prezența condrocalcinozei cel mai frecvent localizată la nivelul fibrocartilajului de la nivelul meniscurilor, ligamentului triunghiular la nivelul pumnului, simfizei pubiene, dar şi cartilajului hialin (genunchi, articulația glenohumerală, şold), sub forma unor depozite calcificate lineare paralele cu osul subcondral şi separate de acesta (figura 9.6).

Pot fi prezente calcificări capsulare şi sinoviale (mai ales la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene şi genunchilor), la nivelul tendoanelor (achillian, tricipital şi obturator), burselor. Artropatia prin depozite de pirofosfat prezintă aceleaşi caracteristici radiografice cu artroza (îngustarea spațiului articular, osteofite, scleroză subcondrală) (2, 4).

Figura 9.6. A. *Condrocalcinoză genunchi: calcificări liniare la nivelul cartilajului (depozite de pirofosfat de calciu) paralele și separate de osul subcondral. B. Condrocalcinoză pumn drept.*

Ecografia musculo-scheletală (figura 9.7) evidențiază depozite hiperecogene lineare izolate sau extensive în interiorul cartilajului hialin şi depozite nodulare sau amorfe la nivelul fibrocartilajului. Examinarea ecografică are sensibilitate şi specificitate mari în detectarea condocalcinozei (2, 5).

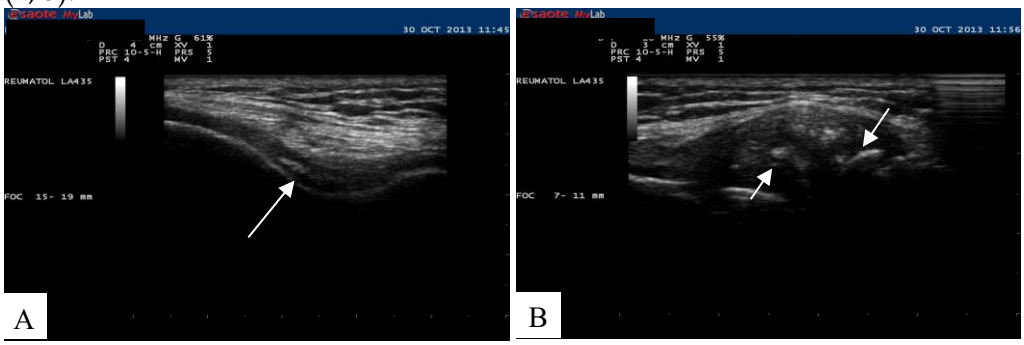


Figura 9.7. *Condrocalcinoză: A-secțiune transversală la nivelul cartilajului articular al condililor femurali (imagini liniare, hiperecogene situate intraarticular). B- secțiune longitudinală la nivelul porțiunii intermediare a meniscului medial*

Computer tomografia (CT) este utilă pentru evaluarea depunerii de cristale de pirofosfat la nivel axial.

RMN este utilă pentru evaluarea pacienților cu simptome neurologice (2).

9.2.4. Diagnostic diferențial

Artrita acută cu cristale de PPC trebuie diferențiată de:
- artrita septică prin colorație Gram şi culturi ale lichidului sinovial;
- gută prin examinarea lichidului sinovial în lumină polarizată;
- alte cauze de hemartroză: hipovitaminoza C la bătrâni, fracturi subcondrale.

Artropatia cronică prin depunere de PPC trebuie diferențiată de:
- poliartrita reumatoidă (criteriile de diferențiere sunt: lipsa afectării articulațiilor metatarsofalangiene şi tenosinovitei, absența afectării extraarticulare, lipsa osteopeniei juxtaarticulare şi a eroziunilor, absența FR şi Ac anti CCP, prezența cristalelor de PPC în lichidul sinovial);
- polimialgia reumatică;
- artroză;
- artropatiile neuropatice (2, 3).

9.2.5. Tratament

Spre deosebire de gută, nu există tratament care să reducă cristalele de PPC, frecvența atacurilor şi să încetinească progresia bolii.

Este util tratamentul anomaliilor metabolice (de exemplu: tratamentul hipomagnezemei).

Tratamentul artritei acute cu cristale de PPC

Scopul tratamentului este de a reduce simptomele, a identifica şi a combate factorii declanşatori, reducerea inflamației şi mobilizarea precoce.

În cele mai multe cazuri atacul este monoarticular de aceea puncția articulară şi aspirarea lichidului sinovial are şi efect terapeutic, fiind necesară injectarea intraarticulară a unui glucocorticoid cu acțiune lungă, imediat după excluderea unei artrite septice.

Pot fi utilizate aplicații locale cu gheață pentru ameliorarea durerii. Se pot utiliza analgezice simple sau AINS, colchicina care poate fi eficientă în doză de 0,5-1mg/zi, cu precauție la pacienții vârstnici din cauza efectelor adverse cardiovasculare. În formele poliarticulare se administrează corticoterapie orală, intravenoasă sau intraarticulară. În formele refractare se pot utiliza antagonişti de IL-1 (anakinra) care au şi viză profilactică (2).

Tratamentul artropatiei cronice

Principiile de tratament sunt aceleaşi ca cele pentru artroză:

- educarea pacientului;
- kinetoterapie;
- eliminarea factorilor favorizanți ca de exemplu scăderea în greutate, purtarea de baston sau cadru;
- analgezice simple (paracetamolul este de primă intenție), tratament topic cu AINS sau capsaicină;
- controlul sinovitei cronice prin injectarea intraarticulară de corticosteroizi.

Alte metode de tratament pot fi: radiosinoviectomia (în hemartroza recurentă), analgezice mai puternice (opioide, AINS sistemic, tramadol) cu precauție la pacienții vârstnici, hidroxiclorochină, magneziu. La pacienții cu artropatie progresivă şi distructivă a articulațiilor mari este indicată protezarea articulară (1, 2).

Bibliografie selectivă:

1. Terkeltaub R. Calcium CrystalDisease: Calcium Pyrophosphate Dihydrate and Basic Calcium Phosphate. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1576-1596.
2. Doherty M., Abhishek A. Calcium pyrophosphate crystalassociated arthropathy.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1875-1887.
3. Carpenter M.Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 333-338.
4. Predețeanu D. Artrite induse de microcristale. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 436- 461.
5. Grassi W., Filippucci E. Artrite microscristaline- guta si condrocalcinoza. In: Fodor D. Ecografie clinica musculoscheletala. Editura Medicală, Bucuresti, 2009, 320-327.

9.3 | BOALA PRIN DEPUNERE DE CRISTALE DE FOSFAT BAZIC DE CALCIU (HIDROXIAPATITĂ)

Boala prin depunere de cristale de fosfat bazic de calciu poate determina diverse manifestări clinice în funcție de sediul depunerii:

- depozite cutanate (de exemplu calcificările cutanate din sclerodermie) care pot fi asimptomatice, pot determina inflamație acută sau cronică, ulcerații cutanate, infecții secundare, necroza țesuturilor adiacente;
- depozite periarticulare: calcificarea tendonului supraspinos, periartrite;
- depozite intraarticulare (la nivelul cartilajului sau sinovialei) ce pot fi asimptomatice, pot determina sinovită acută, artroză severă, artropatii distructive la pacienții vârstnici.

9.3.1. Etiopatogenie

Studiile histopatologice au arătat prezența depozitelor de fosfat bazic de calciu la nivelul tendoanelor, țesuturilor peritendinoase, burselor, ligamentelor. Calcificarea tendoanelor este urmarea traumatismelor, ischemiei sau necrozei tendoanelor.

Periartrita calcifiantă se localizează frecvent la nivelul tendonului supraspinos într-o zonă mai puțin vascularizată la câțiva milimetri de inserția osoasă. Tendinita calcifiantă este un proces activ mediat celular soldat cu transformarea țesutului tendinos într-un material fibrocartilaginos care conține condrocite, care produc nişte structuri veziculare în matricea extracelulară în care se depun cristalele de apatită.

Periartrita acută calcifiantă este rezultatul ruperii acestor vezicule şi migrării lor în zone mai vascularizate unde sunt fagocitate (după ce au fost acoperite de imunoglobuline), declanşându-se procesul inflamator (1).

9.3.2. Tabloul clinic

Manifestările clinice variază în funcție de localizarea depunerilor de hidroxiapatită.

Cea mai frecventă este **periartrita acută calcifiantă** ce afectează cel mai frecvent umărul, mai ales precedată de un traumatism sau suprasolicitare. Debutul este brusc cu durere intensă însoțită de edem, căldură locală şi roşeață tegumentară, limitarea mobilității. Durerea severă durează câteva zile până la câteva săptămâni.

Periartrita calcifiantă este rezultatul rupturii depozitelor calcice în țesutul adiacent sau în bursa subacromială, şi inițierii unei reacții inflamatorii acute. Poate avea loc recurența atacurilor la distanță de câteva luni sau ani, urmate de instalarea durerii cronice. Umărul este cel mai frecvent afectat urmat de şold, genunchi, cot, pumn şi gleznă. Rar poate fi afectată prima

articulație metatarsofalangiană (pseudopodagra cu cristale de hidroxiapatită) (2).

Calcificările din jurul apofizei odontoide pot determina durere cervicală acută descrisă ca sindromul odontoidei încoronate.

Pot exista şi forme cu depozite multifocale ce pot mima poliartrita seronegativă.

Depunerea intraarticulară a cristalelor de fosfat bazic de calciu poate determina sinovită acută, monoartrită cronică (cu sau fără eroziuni), artropatia distructivă a articulațiilor mari.

Un tip particular de artropatie distructivă este **umărul Milwaukee (umărul senil hemoragic)** care apare la persoanele în vârstă şi se asociază cu defecte ale manşonului rotatorilor. Pacienții se prezintă cu dureri progresive cronice la nivelul umărului, tumefacție şi pierderea mobilității, de obicei de partea dominantă. Lichidul intraarticular este de obicei prezent în cantitate mare, puncția articulară punând în evidență lichid sinovial sangvinolent (1,2,3).

Există numeroase afecțiuni care se asociază cu artropatia cu cristale de fosfat bazic de calciu: boala cronică de rinichi (mai ales la pacienții dializați), injectarea intraarticulară de triamcinolon, boli neurologice severe, colagenoze (mai ales sclerodermia şi dermatomiozita) (2).

9.3.3. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

La pacienții cu depozite calcice multiple şi de dimensiuni mari se recomandă evaluarea calcemiei, fosfatemiei şi funcției renale.

Examinarea lichidului sinovial sau depozitelor periarticulare

Lichidul sinovial este vâscos, conține puține celule, iar în artropatia distructivă poate fi sangvinolent şi poate conține fragmente de cartilaj. Identificarea cristalelor de fosfat bazic de calciu este dificilă, pentru că nu sunt birefringente şi deci nu pot fi detectate prin microscopie cu lumină polarizată. Sunt necesare colorații speciale (roşu Alizarin S) cu sensibilitate mare. Se mai pot utiliza: microscopia electronică, metode semicantitative ce utilizează bisfosfonați (1).

b. Investigații imagistice

Examinarea radiografică este cea mai uşoară metodă de a detecta depozitele de fosfat bazic de calciu, în periartrita calcifiantă, mai ales la nivelul manşonului rotatorilor (tendonul supraspinosului, bursa subacromială).

Artrografia, tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) pot fi necesare pentru confirmarea rupturii tendoanelor.

Aceste calcificări trebuie diferențiate de cele din boala prin depozite de pirofosfat de calciu localizate periarticular, care au aspect liniar.

În sindromul umărului de tip Milwaukee modificările radiologice sunt importante:

- subluxația superioară a capului humeral;
- degenerarea chistică a tuberozităților humerale;
- eroziuni ale osului cortical la locul inserției tendinoase pe tuberozitățile humerale;
- modificări degenerative ale capului humeral sau cavității glenoide și ale articulației acromioclaviculare;
- pseudartroza între capul humeral şi acromion.

RMN pune în evidență pierderea cartilajului, edem osos periarticular, ruptura manşonului rotatorilor, hipertrofia sinovială, lichid intraarticular (1).

9.3.4. Tratament

Periartrita calcifiantă asimptomatică nu necesită tratament. Periartrita acută necesită imobilizare şi tratament medicamentos cu AINS sau colchicină, cu rezoluție în 5 zile maxim 3 săptămâni. Injectarea locală de glucocorticoizi poate fi utilă, dar poate determina alte calcificări şi atacuri recurente.

În formele cronice de periartrită, terapia cu ultrasunete ameliorează simptomatologia şi dizolvă calcificările. În formele refractare înlăturarea calcificărilor se poate face pe cale artroscopică sau chirurgicală.

Pacienții cu artropatie distructivă pot fi tratați conservator cu analgezice, AINS (se preferă cele neselective), aspirații repetate şi repaus articular cu controlul satisfăcător al durerii.

Unii pacienți răspund la irigarea articulară urmată de injectarea de metilprednisolon acetat şi acid tranexamic. Tratamentul chirurgical include lavaj şi debridare artroscopică, artrodeză, artroplastie (1, 2).

Bibliografie selectivă:

1. McCarthy G. Basic calcium phosphate crystal deposition disease.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1889-1897.
2. Carpenter M. Hydroxyapatite and other crystalline diseases. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 338-343.
3. Predeteanu D. Artrite induse de microcristale. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 436- 461.

10 ARTROZA

Artroza reprezintă o boală degenerativă a articulațiilor care afectează predominant persoanele în vârstă și este caracterizată prin alterarea integrității cartilajului articular, cu apariția unei reacții hipertrofice a osului subcondral (scleroză) și formare de os (osteofite), afectând și structurile periarticulare (ligamente, tendoane, mușchi, capsula) (1, 2).

10.1. Epidemiologie

Artroza este cea mai frecventă boală cronică articulară, fiind o cauză importantă de dizabilitate fizică ce ocupă locul al doilea în cadrul bolilor cronice după afecțiunile ischemice cardiovasculare.

Incidența artrozei crește cu vârsta și prezintă o frecvență mai mare la femei decât la bărbați. Artroza reprezintă prototipul bolilor legate de înaintarea în vârstă, afectând persoanele după 65 ani astfel: la 80% se evidențiază modificări radiografice de artroză la cel puțin o articulație; 40% prezintă apariția simptomatologiei și numai 10% relatează limitarea activităților zilnice din cauza artrozei (3).

10.2. Etiologie

Cei mai importanți factori de risc studiați în dezvoltarea artrozei (cu diferite localizări: genunchi, șold, mână, coloana vertebrală și piciorul) sunt: înaintarea în vârstă, sexul, rasa, predispoziția genetică, obezitatea, traumatisme, tulburări de aliniament articular. Alți factori de risc: densitatea osoasă, boli metabolice (1, 4).

Vârsta este factorul corelat cel mai mult cu artroza. Dovada radiografică a artrozei este prezentă la majoritatea persoanelor peste 65 de ani. Mai mult de 80% din persoanele cu vârsta de peste 75 de ani sunt afectate, însă modificările radiologice nu se corelează întotdeauna cu simptomele clinice (1, 5).

Sexul: femeile au o prevalență mai scăzută decât bărbații înainte de 50 de ani, dar după această vârstă există o creștere majoră a riscului de artroză la femei. Prevalența gonartrozei și artrozei mâinii este mai mare la femei decât la bărbați, în timp ce coxartroza este mai frecventă la bărbați. Incidența diferită după 50 de ani între sexe poate fi rezultatul deficienței post-menopauză de

estrogen. Studii recente au asociat terapia de substituție cu estrogeni cu un risc mai scăzut de gonartroză și coxartroză în perioada post-menopauză (1, 6, 7).

Predispoziția genetică: Artroza cu implicarea mai multor articulații, inclusiv cu noduli Heberden și localizarea la genunchi, este de două ori mai probabil să apară la rudele de gradul întâi.

Obezitatea este un factor de risc modificabil și este asociat cu un risc ridicat pentru artroză mai ales la nivelul genunchiului. Creșterea forțelor mecanice asupra articulațiilor care suportă greutatea reprezintă factorul principal ce conduce la degradarea și deformarea articulațiilor, scăderea ponderală ameliorează simptomatologia.

Obezitatea este recent descrisă ca factor de risc sistemic deoarece s-a demonstrat că țesutul adipos are un rol central în activarea cascadei inflamatorii, astfel este explicat motivul pentru care obezitatea nu este asociată doar cu artroza de la nivelul articulațiilor portante. Un produs al adipocitelor numit leptina a fost descris ca având rol în activitatea condrocitelor (1, 8, 9).

Tulburări de aliniament articular (inegalitatea de membre inferioare, displazia de șold, tulburări de statică) și **traumatismele osteoarticulare** (subluxații, luxații, fracturi, activități fizice excesive) reprezintă cauze locale ce pot declanșa procesul artrozic secundar întâlnit mai ales la vârste tinere.

Clasificarea etiologică a artrozei

Din punct de vedere etiologic artroza poate fi primitivă (localizată sau generalizată) sau secundară altor cauze (tabel 10.1) (1, 7, 10).

Tabel 10.1. *Clasificarea etiologică a artrozei*

Primitivă (idiopatică)	**Localizată**	Genunchi : - femurotibială laterală; - femurotibială medială; - femuropatelară.
		Șold : - polară superioară; - polară medială; - concentrică.
		Mâini: - noduli Heberden și Bouchard; - rizartroza.
		Coloana vertebrală: - articulații interapofizare; - discul intervertebral.
		Picioare: - hallux valgus; - talonaviculară; - degete în ciocan.
		Alte localizări: umăr, cot, articulație temporo-mandibulară
	Generalizată	Afectează ≥ de 3 arii articulare

Secundară	**Boli metabolice**	Acromegalie; Diabet zaharat; Ocronoză; Hemocromatoză; Gută; Condrocalcinoza.
	Modificări anatomice	Boli congenitale: - Boala Legg-Calve-Perthes - Luxația congenitală de șold - Displazii - Sindrom Marfan (hipermobilitate) - Necroza aseptică a condilului tibial medial (Boala Blount)
		Inegalitate de membre inferioare
		Tulburări de statică
	Traumatisme	Luxații, Subluxații, Fracturi, Intervenții chirurgicale, Hemartroza.
	Boli inflamatorii	Infecțioase (tuberculoza osoasă, artrita septică)
		Spondiloartrite, PR.
	Boli neurologice	Artropatia neuropatică Charcot
	Alte cauze	Boala Paget, Osteonecroza aseptică.

10.3. Patogenie

Cartilajul articular (hialin) țesut conjunctiv specializat, reprezintă o structură aneurală, avasculară și alimfatică ce își asigură nutriția prin lichidul sinovial și vascularizația osului subcondral. Cartilajul hialin prezintă următoarele funcții:

- permite mişcarea fără durere prin scăderea forței de frecare a suprafețelor articulare;
- rezistența la presiunea intraarticulară;
- deformarea reversibilă la aplicarea forțelor de presiune;
- amortizează presiunea intraarticulară prin absorbția forțelor în timpul mersului, contribuie la stabilitatea articulațiilor și asigură mobilitatea (11).

Structurile care alcătuiesc cartilajul sunt condrocitele (celula cartilajului hialin) și matricea extracelulară a cărei componente (colagen, proteoglicani, proteine necolagene) sunt sintetizate de condrocite (11).

În artroză procesul patogenic implică cartilajul, membrana sinovială, osul subcondral, musculatura periarticulară, ligamentele.

Sub influența unor factori chimici și mecanici se produce o scădere a numărului de condrocite și o sinteză anormală a acestora, ca primă consecință fiind lezarea rețelei de colagen (prin înlocuirea colagenului de tip II în colagen de tip I, III, IX și X de o calitate inferioară, modificând calitatea cartilajului). Concomitent sintezei condrocitare de colagen de tip I (cu o rezistență și elasticitate inferioară) este alterată funcția întregii matrice extracelulare, cu

laterarea sintezei și legării proteoglicanilor de acidul hialuronic ceea ce determină hiperhidratarea cartilajului şi alterarea structurii sale.

Sinteza anormală a condrocitelor este mediată de o serie de citokine proinflamatorii (IL-1, TNFα, IL-17, IL-18) conducând la creșterea producției de enzime proteolitice, matrix-metaloproteinaze (MMP) întreținând procesul de degradare a cartilajului. Enzimele principale responsabile pentru degradarea cartilajului sunt matrix metaloproteinazele (MMP), secretate atât de celulele sinoviale cât și de condrocite. Acestea sunt împărțite în trei categorii: colagenaze, stromelizine și gelatinaze. MMP sunt secretate ca proenzime inactive care necesită clivaj enzimatic pentru a fi activate. O dată activate, MMP devin susceptibile la inhibitorul MMP derivat din plasmă (alfa-2-macroglobulina) și la inhibitorii tisulari ai MMP (TIMP) care sunt de asemenea secretați de celulele sinoviale și condrocite. În artroză, sinteza MMP este mult accentuată, iar inhibitorii disponibili sunt ineficienți, rezultând degradarea cartilajului articular (1, 7).

Simultan la nivelul osului subcondral se declanșează un proces reparator cu stimularea activității metabolice ducând la următoarele modificări:

- eburnarea reprezintă creșterea densității osoase la nivel subcondral determinând osteoscleroză subcondrală;
- hipervascularizație;
- stimularea de osteoblaste ce are drept consecință apariția osteofitelor marginale (printr-un proces de hiperplazie osoasă) și formare de cartilaj nou ce conține colagen de tip I (1, 7).

10.4. Anatomie patologică

În cartilajul artrozic, enzimele care degradează matricea sunt supra-exprimate, înclinând acest echilibru în favoarea degradării.

Prima modificare este edemul matricei extracelulare, cartilajul pierde aspectul neted, condrocitele proliferează, apoi apar microfisuri la nivelul cartilajului, ulterior cu subțierea și erodarea cartilajului până la dispariția sa. Fragmente de cartilaj (denumite „șoareci articulari") se desprind și determină reacție inflamatorie sinovială. La nivelul osului subcondral se formează micro-chisturi, scleroză subcondrală și tardiv se dezvoltă noi formațiuni osoase marginale (osteofite). De asemenea pot fi afectate și celelalte structuri prin apariția fibrozei capsulare, ligamentare şi atrofiei musculare (7).

10.5. Tablou clinic

Artroza afectează cel mai frecvent genunchii, șoldurile, coloana vertebrală, picioarele și mâinile putând fi simptomatică sau doar cu expresie radiologică. În artroză pot să apară următoarele simptome și semne clinice (tabel 10.2) (2).

Tabel 10.2. *Simptome și semne clinice întâlnite în artroză*

Simptome	Semne
Durere	Tulburări de mers
Disconfort	Durere la palpare
Redoare	Tumefierea articulară
Impotență funcțională	Crepitații
Instabilitate articulară	Limitarea mobilității
Depresie	Deformări articulare
	Instabilitate ligamentară

Durerea este primul simptom și cel predominant; pacienții descriu durere ce apare în timpul activităților zilnice și se ameliorează în repaus, având caracter mecanic şi fiind meteo-dependentă. În perioadele de acutizare pacienții pot acuza și durere nocturnă.

Cartilajul nu prezintă inervație, astfel în apariția durerii sunt implicate alte structuri: ligamentele, tendoanele, mușchii, presiunea pe osul subcondral, distensia capsulară, implicarea sinovială.

În artroză durerea poate iradia de la o articulație afectată spre o articulație eferentă (durerea din coxartroză poate iradia la nivelul genunchiului, spondiloza cervicală poate determina durere la nivelul umărului).

Durerea este însoțită de **redoare articulară** cu durată sub 30 de minute definită ca senzația de înțepenire, rigiditate articulară ce apare matinal sau în urma repausului prelungit, de intensitate și durată mai mică comparativ cu bolile reumatismale inflamatorii (ex: PR, SA).

Scăderea mobilității este legată de incongruența suprafețelor articulare, reducerea spațiului articular și tardiv de apariția atrofiilor musculare periarticulare, a instabilități și blocajul mecanic ca urmare a formării osteofitelor. În final apare **impotența funcțională** secundară anchilozelor în poziții vicioase, pacienții având probleme în desfășurarea activităților zilnice.

Examenul fizic

Artroza poate determina **modificări ale mersului** mai ales când afectează articulațiile portante (șold, genunchi, glezne și picior). Alterarea mersului participă la întreținerea durerii locale, însă are consecințe și asupra celorlalte articulații portante și coloanei lombare (2).

Palparea interliniului articular și a structurilor periarticulare determină apariția **durerii.**

Tumefacția articulară poate fi urmarea sinovitei, cu acumulare de lichid sinovial intraarticular în exces, ce poate fi uneori însoțită de căldură locală.

Apariția **crepitațiilor și cracmentelor** la mobilizarea articulațiilor se datorează neregularității cartilajului.

Deformările articulare apar în stadiile avansate, contribuind la alinierea incorectă și instabilitate. În special la nivelul membrelor inferioare poate cauza scurtarea, devierea în varus sau valgus a genunchilor.

10.6. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

VSH-ul și proteina C reactivă sunt de obicei în limite normale, dar se poate detecta o ușoară creștere a VSH-ului, mai ales în perioadele de acutizare.

Recent au fost descrișii o serie de markeri biologici specifici metabolismului osos și articular precum: telopeptidul C al colagenului de tip II - urinar, keratan sulfatul, piridolina, MMP3, citokine proinflamatorii (IL-1, TNFα). În prezent acești biomarkeri dozați în ser, urină și lichid sinovial sunt utilizați în studii clinice în vederea unui diagnostic precoce și monitorizarea evoluției artrozei (12).

Lichidul sinovial este non-inflamator steril și conține un număr de leucocite sub 2000/mm^3. Pot fi prezente: cristale de hidroxiapatită și pirofosfat de calciu (2, 12).

b. Investigații imagistice

Radiografia convențională este principala metodă de diagnostic în artroză, utilă și pentru aprecierea progresiei bolii, a excluderii altor afecțiuni (osteonecroza, artrita din bolile inflamatorii, tumori). De multe ori modificările clinice nu se corelează cu cele radiologice.

Modificările radiologice corespund cu modificările anatomo-patologice, cele mai caracteristice aspecte sunt prezentate în tabelul 10.3 (7, 10).

Tabel 10.3. *Aspecte radiologice în artroză*

Aspect radiologic	Aspect anatomo-patologic
Îngustarea spațiului articular neuniformă	Subțierea cartilajului, până la dispariție
Scleroza subcondrală	Hipertrofie osoasă reparatorie
Osteofitoza marginală	Proliferare osoasă și cartilaginoasă
Chisturi osoase subcondrale	Comunicări cu cavitatea articulară

Alte aspecte radiologice evidențiate în stadiile tardive sunt: deformări, subluxații, anchiloză (7,10).

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară poate indica leziunile cartilajului, lichidul sinovial, sinovita, leziunile de menisc sau a ligamentelor. RMN-ul nu se utilizează de rutină. Prezintă avantajul vizualizării tridimensionale a cartilajului, ajută în monitorizarea progresiei bolii și este utilă pentru diagnosticul diferențial al artrozei de alte afecțiuni osteoarticulare (12).

Ecografia este utilă în detectarea lichidului intraarticular și a modificărilor de cartilaj, poate vizualiza chisturile mai ales în spațiul popliteu. Evidențiază precoce osteofitele, putând identifica și modificări ale tendoanelor,

capsulei, chisturi sinoviale, epanșament articular, fragmente intraarticulare de cartilaj (12).

Artroscopia vizualizează cartilajul, membrana sinovială, osteofitele și leziunile meniscului.

10.7. Forme clinico-radiologice

Gonartroza

Artroza la nivelul genunchiului este frecventă și poate implica toate cele 3 compartimente: tibiofemural medial (determină cel mai frecvent simptomatologie), tibiofemural lateral și compartimentul femuropatelar. Pentru diagnostic sunt necesare aspecte clinice și/sau radiologice (tabel 10.4).

De obicei se întâlnește la femeile ce asociază obezitate, în perioada post-menopauză și la bărbații tineri după traumatisme (în special la nivelul meniscului ce necesită intervenție chirurgicală). Clinic pacientul prezintă durere la mobilizare, mai ales la urcatul și coborâtul scărilor, în timpul mersului pe teren accidentat, redoare după perioadele de repaus, tumefiere articulară, crepitații și mobilitate redusă progresiv. În evoluție, în funcție de compartimentul articular implicat apar deformări precum genu varum (mai frecvent întâlnit) (figura 10.1) sau genu valgum, fixare în flexum, subluxații și anchiloză. De asemenea sunt implicate și celelalte structuri determinând: bursită anserină, bursită poplitee (chist Baker) (figura 10.2), leziuni de ligamente, menisc (2).

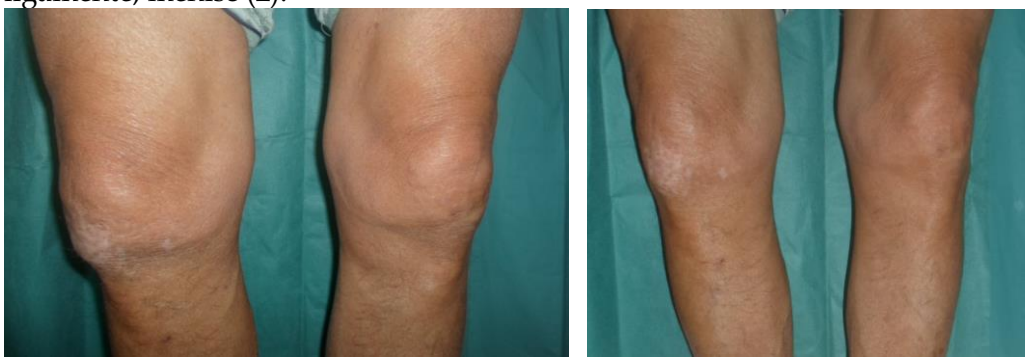


Figura 10.1. *Gonartroza: aspect clinic (genu varum, flexum genunchi drept, hipotrofie cvadriceps)*

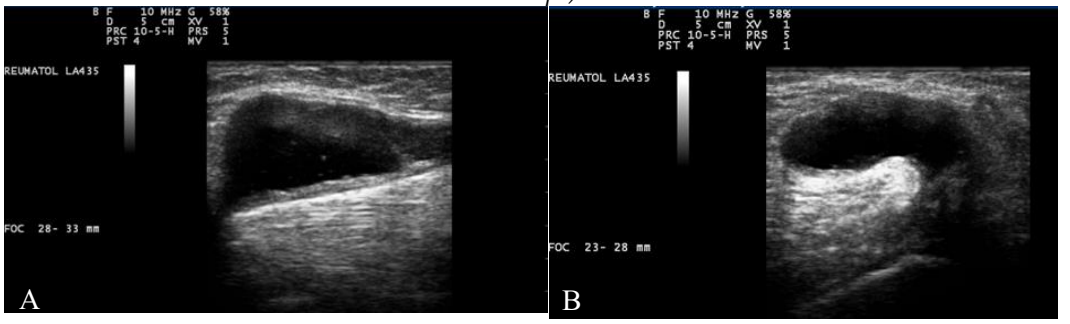


Figura 10.2. *Chist Baker la o pacientă cu gonartroză stângă: secțiune longitudinală (A) și secțiune transversală (B), scala gri*

Radiografiile (figura 10.3) trebuie să includă imagini comparative ale ambilor genunchi în incidență antero-posterioară și laterală, putând fi descrise următoarele aspecte: osteofite, îngustarea spațiului articular, efilarea spinelor tibiale, scleroză subcondrală, chisturi la nivelul osului subcondral.

Figura 10.3. *Aspecte radiografice (față și profil) de gonartroză. Efilarea spinelor tibiale, îngustarea neuniformă (segmentară) a spațiului articular - mai accentuat în compartimentul intern, scleroză subcondrală și osteofite marginale (A,B). Modificări severe de gonartroză bilateral: deviații severe de ax (varum), pensarea importantă a spațiului articular, osteofite (C,D).*

Tabel 10.4. *Criteriile clinice și radiologice ACR (American College of Rheumatology) pentru gonartroză.*

Clinic	Clinic și radiografic
1. Durere în majoritatea zilelor din luna anterioară; 2. Crepitații la mișcarea activă a articulației; 3. Rigiditate matinală cu durata ≤30 minute; 4. Vârsta ≥38 ani; 5. Mărirea de volum a genunchiului la examinare.	1. Durere în majoritatea zilelor din luna anterioară; 2. Osteofite la marginile articulațiilor pe radiografii; 3. Analiza lichidului sinovial cu aspect tipic pentru artroză; 4. Vârsta ≥40 ani; 5. Crepitații la mișcarea activă a articulației; 6. Rigiditate matinală care durează ≤30 minute.
Gonartroză definită în prezența criteriilor: 1, 2, 3, 4 sau 1, 2, 5 sau 1, 4, 5	**Gonartroză definită în prezența criteriilor:** 1, 2 sau 1, 3, 5, 6 sau 1, 4, 5, 6

Artroza mâinii este frecventă la femei și poate afecta:

- **articulațiile interfalangiene distale (IFD)** cu formarea **nodulilor Heberden** (figura 10.4), ce sunt de 10 ori mai frecvenți la femei după menopauză, prezentând agregare familială; de obicei asimptomatici, dar sub acțiunea unor factori precipitanți (suprasolicitare, microtraumatisme) devin dureroși, eritematoși. Degetele prezintă deviații de ax.
- **articulațiile interfalangiene proximale (IFP)** cu formarea **nodulilor Bouchard** ce pot fi dureroși, cu limitarea mobilității articulare și deformări. Alături de nodulii Heberden sunt manifestări tipice ale artrozei primitive.
- **artroza policelui: rizartroza** se caracterizează prin durere, deformare la nivelul policelui; radiologic prezintă: osteofite, îngustarea spațiului articular, scleroză subcondrală, subluxația matacarpianului I pe osul trapez.
- **artroza erozivă (Boala Crain)** interesează de obicei articulațiile interfalangiene distale, având un grad ridicat de afectare funcțională. Radiologic se caracterizează prin prezența osteofitelor, eroziunilor centrale la nivelul IFD și IFP, fără afectarea MCF sau pumnului (14).

Se recomandă radiografii de mâini bilateral.

Figura 10.4. *Artroza mâinii: noduli Heberden*

Criteriile ACR pentru artroza mâinii includ elemente clinice și sunt descrise în tabelul 10.5.

Tabel 10.5. *Criteriile clinice ACR pentru diagnosticul artrozei mâinii*

Clinic
1. Durere la nivelul mâinilor, sau rigiditate în majoritatea zilelor din luna anterioară
2. Mărirea de volum ≥2 din 10 articulații selectate*
3. Tumefiere la ≤2 de articulații metacarpofalangiene
4. Mărirea de volum la ≥2 articulațiile interfalangiene distale
5. Deformarea a ≥1 din 10 articulații selectate*
Artroza mâinii este definită în prezența: 1, 2, 3, 4 sau 1, 2, 3, 5

*(IFP II, III bilateral, IFD II, III bilateral și MCF I bilateral)

Coxartroza

Apare mai frecvent la bărbați decât la femei și poate fi unilaterală sau bilaterală, adesea din cauze secundare. Subiectiv pacientul acuză durere în regiunea fesieră, în regiunea inghinală și poate iradia în genunchiul ipsilateral, asociată cu mers șchiopătat, antalgic. Examenul clinic evidențiază: limitarea rotației interne (din stadiile precoce), limitarea flexiei și rotației externe (dificultate în activități de autoîngrijire: încălțat), apariția de poziții vicioase (fixarea în flexie a șoldului cu flexum compensator de genunchi, rotație externă a piciorului și adducția coapsei de partea afectată), în stadiile avansate se scurtează membrul inferior secundar migrării capului femural în acetabul, se atrofiază mușchii fesieri (2, 7, 12).

Testul Trendelenburg este pozitiv dacă: pacientul aflat în sprijin unipodal (pe membrul afectat) nu menține orizontalitatea liniei bispinale (care unește spinele iliace posterioare) prin căderea bazinului pe partea controlaterală și revenirea imediată în poziția bipedă datorită atrofiei abductorilor ipsilaterali (2).

Radiografia de bazin (figura 10.5) evidențiază: îngustarea segmentară a spațiului articular, osteofite marginale, osteoscleroză. Aceste modificări apar polar superior, medial sau concentric (7).

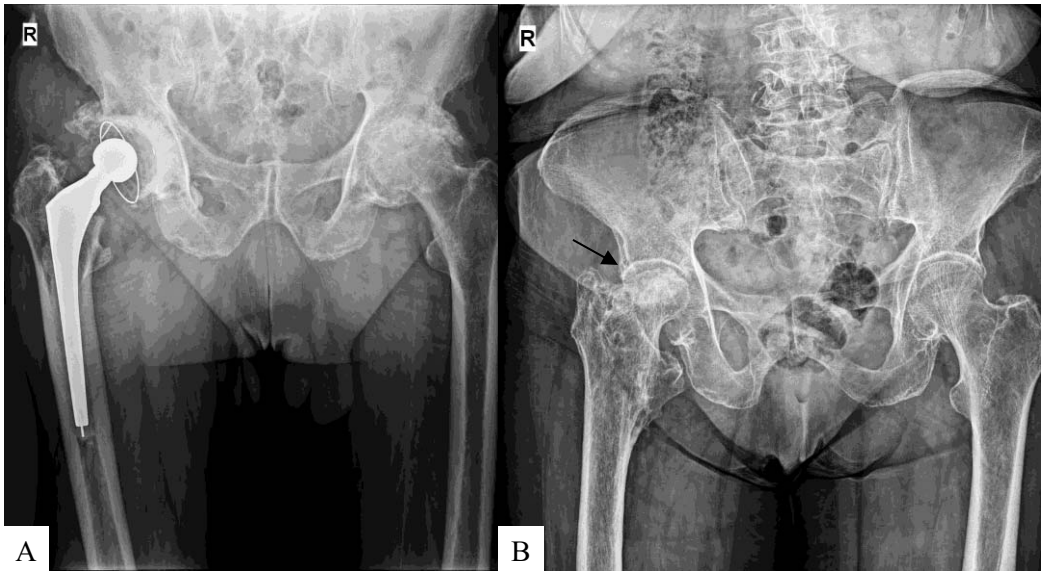


Figura 10.5. *Aspecte radiologice: coxartroză primitivă stângă și proteză șold drept (A); coxartroză secundară post-osteonecroză aseptică de cap femural drept (B)*

Criteriile ACR pentru coxartroză includ aspecte clinice și radiologice (tabel 10.6) (2, 12).

Tabel 10.6. *Criteriile ACR pentru coxartroză.*

Clinic și radiologic
1. Durere de șold în majoritatea zilelor din luna anterioară
2. VSH<20 mm /h
3. Osteofite femurale sau acetabulare evidențiate radiologic
4. Îngustarea spațiului articular radiologic
Coxartroză dacă sunt prezente:1, 2, 3 sau 1, 2 , 4 sau 1, 3, 4

Artroza coloanei vertebrale (spondiloza sau spondilodiscartroza)

Patologie frecvent întâlnită, mai ales la nivelul segmentelor cu cea mai mare mobilitate (cervical și lombar). Ariile articulare afectate sunt articulațiile disco-vertebrale și articulațiile interapofizare posterioare.

Coloana vertebrală cervicală (figura 10.6): procesul degenerativ afectează cel mai frecvent nivelul C5-C6. Clinic pacienții prezintă: durere locală sau iradiată în membrul superior în cazul interesării unei rădăcini nervoase inferioare (determinând episoade de nevralgie cervico-brahială) sau în cazul osteofitelor posterioare voluminoase pot fi interesate arterele vertebrale determinând cefalee occipitală, vertij, diplopie, scotoame (sindrom Barré-Lieou).

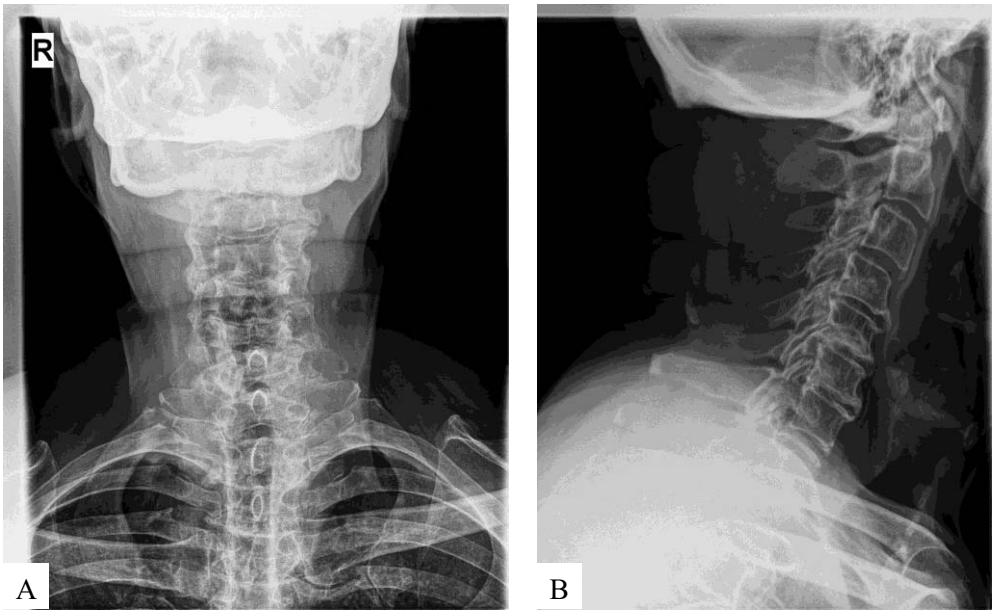


Figura 10.6. *Spondilodiscartroză cervicală: față (A) și profil (B), pensarea spațiilor interapofizare, osteofite, scleroza platourilor vertebrale*

Coloana vertebrală dorsală: artroza la acest nivel este adesea de etiologie secundară, precum sechelele de boală Scheuermann ce determină clinic apariția unei cifoze accentuate.

Coloana vertebrală lombară (figura 10.7): reprezintă, alături de coloana cervicală, cel mai afectat segment. Clinic poate determina simptomatologie locală (purtând denumirea de lumbago), sau durerea poate iradia în membrul inferior pe traiectul nervului a cărui rădăcină este comprimată (se manifestă prin episoade de lombosciatică, nevralgie de crural). O formă particulară de artroză a coloanei lombare poartă denumirea de **boala Baastrup**, ce apare frecvent la femeile aflate la menopauză și este reprezentată de formarea unor neoarticulații între apofizele spinoase, determinând simptomatologie zgomotoasă (7).

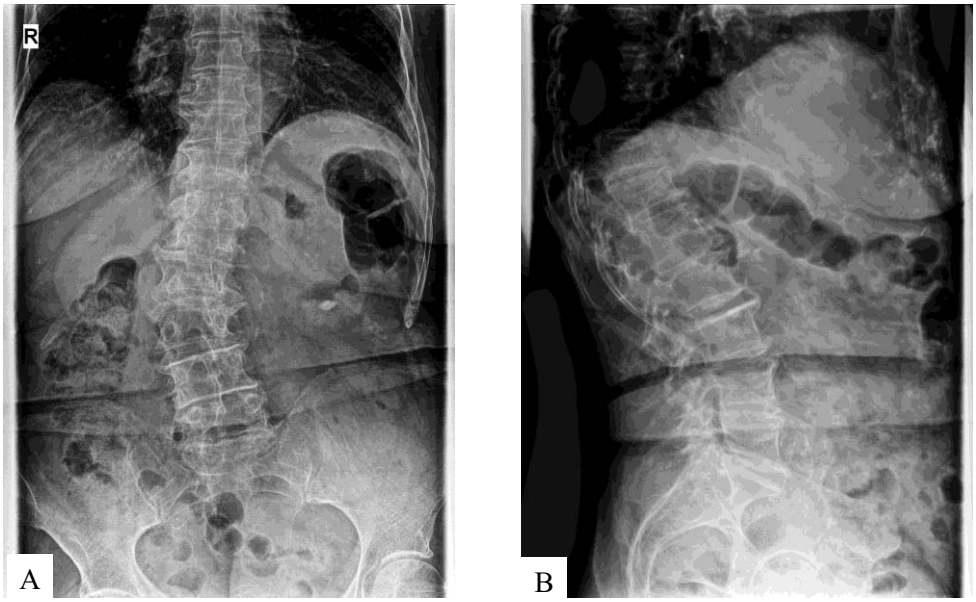


Figura 10.7. *Spondilodiscartroză lombară: față (A) și profil (B), îngustarea spațiilor intervertebrale, osteofite importante, scolioză*

Hiperostoza idiopatică scheletală difuză (Boala Forestier) este o afecțiune cronică caracterizată prin formare de os nou, mai ales la nivelul entezelor. Afectează de obicei persoanele peste 45 ani, mai frecvent bărbații (raport bărbați: femei = 2:1), ce asociază obezitate, diabet zaharat, gută sau elemente ale sindromului metabolic precum dislipidemia și hipertensiunea arterială.

Histopatologic se caracterizează prin formarea de os la nivelul ligamentului longitudinal anterior, formând punți osoase voluminoase intervertebrale, anterioare și laterale, însă lăsând intactă structura discului intervertebral.

Clinic simptomatologia predomină la nivel cervical și lombar, severă atunci când determină compresiunea structurilor nervoase.

Radiologic (figura 10.8) se descriu osteofite mari, exuberante, punți intervertebrale la nivelul întregii coloane vertebrale – implicarea a cel puțin 4 vertebre consecutive determină aspectul de "ceară ce se prelinge pe lumânare".

Figura 10.8. *Aspecte radiologice de boală Forestier: calcificări ligamentare intervertebrale, osteofite, discuri intervertebrale normale. Artroze interapofizare și interspinoase (sindrom Baastrup)*

Diagnosticul se stabilește pe baza modificărilor radiologice. Diagnosticul diferențial include în special spondilita anchilozantă, în hiperostoza idiopatică scheletală difuză nu sunt afectate articulațiile sacroiliace (12, 15, 16).

Artroza umărului este de obicei secundară patologiei structurilor periarticulare adesea post-traumatic (bursita subacromială, afectarea manșetei rotatorilor). Artroza umărului se poate dezvolta și după osteonecroza aseptică de cap humeral, distrofia musculară sau posttraumatică. **Umărul Milwaukee** (umărul hemoragic) reprezintă o formă particulară de artroză caracterizată prin depuneri de hidroxiapatită și distrugerea severă a articulației.

Artroza cotului este rară și de obicei considerată a fi rezultatul expunerii repetate la suprasolicitări mecanice, traumatisme sau artropatii microcristaline, determinând reducerea importantă a mobilității.

Artroza piciorului și gleznei

Cel mai frecvent este implicată prima articulație metatarsofalangiană, deformarea caracteristică fiind în hallux valgus. Artroza tibiotalară și subtalară

se datorează în general traumei, tulburărilor de aliniament sau artropatiei neuropatice (12).

10.8. Diagnostic diferențial

Se face în funcție de regiunea afectată. Astfel:

- în cazul afectării coloanei vertebrale diagnosticul diferențial include: spondilita anchilozantă, osteoporoza, metastazele vertebrale, hiperostoza idiopatică scheletală difuză;
- artroza mâinii: poliartrita reumatoidă (mai ales în formele erozive de artroză), artrita psoriazică, guta - forma poliarticulară;
- coxartroza: osteonecroza aseptică de cap femural (evidențiată cel mai specific prin RMN), periartrita coxofemurală (nu prezintă modificări radiologice), coxita (apare în boli inflamatorii precum spondilita anchilozantă);
- gonartroza: leziuni traumatice (afectarea ligamentelor încrucișate sau a meniscului), artrita reactivă (prezența unui episod infecțios în antecedente), artrita septică (culturi pozitive din lichidul sinovial), necroza aseptică a epicondilului femural (în prezența suspiciunii se recomandă efectuarea RMN-ului), guta (implică mai rar articulația genunchiului; necesită analiza lichidului sinovial în lumină polarizată) (7, 10).

10.9. Tratament

Tratamentul artrozei necesită îmbinarea tratamentului medicamentos cu terapia de recuperare și educația pacientului.

Obiectivele tratamentului în artroză cuprind:

- educarea pacientului cu privire la boală și planul terapeutic al acesteia;
- ameliorarea durerii;
- îmbunătățirea funcționalității și scăderea dizabilității;
- prevenirea sau întârzierea progresiei bolii și a consecințelor sale (17).

Există mai multe ghiduri pentru managementul artrozei (18, 19, 20):

- **American College of Rheumatology (ACR)** 2012**:** recomandările ACR pentru utilizarea terapiilor nonfarmacologice sau farmacologice în artroza mâinii, șoldului și genunchiului;
- **The European League Against Rheumatism (EULAR):** recomandări în artroza mâinii (2007); recomandări pentru managementul artrozei de șold (2005); recomandări pentru managementul gonartrozei (2003).
- **Osteoarthritis Research Society International (OARSI):** recomandări pentru managementul artrozei de șold și genunchi.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):** ghid pentru evaluare și managementul artrozei la adulți (2008).

Tratamentul nonfarmacologic

Educația pacientului este importantă, fiind subliniată în toate ghidurile menționate. Pacienții sunt informați cu privire la caracterul evolutiv și potențial invalidant al bolii. Factorii de risc ce pot fi contracarați constau în:

- evitarea excesului ponderal;
- evitarea suprasolicitărilor fizice;
- încălțăminte adecvată;
- posturi corecte;
- utilizarea mijloacelor de ambulație: baston/cârjă, cadru de mers, orteze;
- corectarea deficitului de lungime a membrelor inferioare prin folosirea de talonete sau gheată ortopedică (21).

Kinetoterapia reprezintă elementul de bază în managementul artrozei, indiferent de vârstă, comorbiditățile asociate, severitatea durerii sau dizabilitatea pacientului (recomandare conform ghidului NICE).

Exercițiile fizice trebuie adaptate fiecărui pacient în parte putând fi efectuate la domiciliu, terapie la sală sau hidrokinetoterapie. Sunt recomandate două categorii:

- exerciții specifice articulației afectate:
  - menținerea și creșterea mobilității articulare;
  - tonifiere musculară.
- exercițiu aerobic sistemic (20).

Terapia fizicală (termoterapie, electroterapie – TENS și ultrasunet) prezintă ca efecte ameliorarea durerii, relaxare musculară, îmbunătățirea mobilității.

Tratamentul farmacologic

Mijloacele terapeutice utilizate au ca scop principal ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcției articulare. În ceea ce privește influențarea procesului patogenic nu sunt evidențe clare pentru susținerea unei anumite clase terapeutice ca fiind eficace.

Agenții terapeutici recomandați sunt:

- Paracetamol
- AINS
- Opioide
- Symptomatic Slow Acting Drugs for OA (SYSADOA)
- Corticoizi intra-articular;
- Terapie locală (AINS, Capsaicina topic)

Acetaminofen (Paracetamol) este analgezicul de primă intenție recomandat în toate ghidurile pentru durerea ușoară și medie, în doză de până la 4g/zi, dacă se obține răspuns clinic se preferă administrarea de

acetaminofen pe termen lung. Studiile au demonstrat o eficacitate similară în reducerea durerii cu cea a AINS, având un profil de siguranță bun.

Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) cu administrare sistemică reprezintă opțiunea terapeutică în cazul lipsei de răspuns la Paracetamol.

Alegerea tipului de AINS (neselective sau COX2 selective) este în funcție de comorbidități (boală cardiovasculară, gastrointestinală, afectare renală) și de medicația concomitentă (antiagregant plachetar, anticoagulant). AINS COX2 specifice au eficiență asemănătoare în ceea ce privește efectul analgezic sau antiinflamator comparativ cu AINS neselective, dar profil de siguranță diferit (50% reducere a evenimentelor gastrointestinale în cazul utilizării de coxibi comparativ cu AINS-urile clasice, dar cu existența unui risc cardiovascular crescut pentru coxibi).

Pentru controlul simptomelor este recomandată cea mai mică doză eficace pe durată cât mai scurtă.

În prezența unui istoric de ulcer gastric sau duodenal, dar fără sângerare în ultimul an se preferă inhibitor COX2 selectiv sau AINS neselectiv în asociere cu inhibitor de pompă de protoni.

Antiinflamatoriile nonsteroidiene sau Capsaicina cu administrare topică este recomandată pentru pacienții cu artroza mâinii sau gonartroză ca terapie adjuvantă, au profil de siguranță bun și se preferă în special la pacienții cu vârsta de peste 75 ani.

Capsaicina (alcaloid lipofilic extras din chili care activează nociceptorii C periferici prin legarea la receptorii VR-1) este eficient în ameliorarea durerii; 40% din pacienți descriu efecte adverse locale (23).

Analgezicele opioide (Tramadol, Codeina) reprezintă alternative terapeutice pentru pacienții la care AINS (inclusiv inhibitorii COX-2 selectivi) sunt contraindicate, ineficiente sau nu sunt tolerate. Efecte secundare mai frecvente: intoleranță gastrointestinală, constipație, amețeală, uscăciunea mucoaselor și necesită precauție la vârstnici. Există preparate combinate ce conțin doze mici de paracetamol și tramadol cu eficacitate crescută și profil de siguranță bun (23).

Medicamente simptomatice cu acțiune lentă (SYSADOA) cuprind: *glucozamina*, *sulfatul de condroitină*, *diacereina* (derivat de antrachinonă care are efect de inhibare a IL-1β *in vitro*), *extractul insaponificabil de soia și avocado (Piascledine 300mg)*, *acidul hialuronic (Hyalgan®).* Au efect simptomatic, toxicitate redusă, rolul lor asupra modificărilor structurale ale articulațiilor nu este bine stabilit.

Tratamentul cu *glucozamină* sau *sulfat de condroitină* poate avea beneficii simptomatice la pacienții cu gonartroză. Dacă nu se evidențiază nici un răspuns terapeutic după 6 luni, tratamentul se întrerupe.

Infiltrațiile intra-articulare cu *hialuronat* au rol de vâscosuplimentare și pot fi utile la pacienții cu gonartroză și coxartroză. Ameliorarea simptomelor apare tardiv, dar persistă pentru o perioadă mai mare de timp comparativ cu administrarea intraarticulară de corticosteroid. Acidul hialuronic se administrează intraarticular săptămânal, timp de 3-5 săptămâni consecutiv.

Până în prezent agenții SYSADOA nu și-au dovedit eficiența asupra modificărilor patogenice din artroză.

Corticosteroizii cu administrare intraarticulară au indicație în perioadele de acutizare cu fenomene inflamatorii și revărsat lichidian mai ales în gonartroză, se preferă agenți cu durată lungă de acțiune (betametazona). Administrarea intra-articulară de corticosteroizi (ghidată ecografic sau Rx) poate fi luată în considerare pentru pacienții cu coxartroză, în puseu în cazul lipsei de răspuns la analgezice și AINS (21).

Tratamentul chirurgical

Este rezervat pentru pacienții fără răspuns la terapia conservatoare (în ceea ce privește reducerea durerii și îmbunătățirea funcționalității).

Momentul intervenției chirurgicale necesită o evaluare atentă preoperatorie, întrucât apariția deformărilor severe articulare și periarticulare (ligamentare, importante atrofii musculare, osteoporoza) compromit rezultatul intervenției.

Principalele opțiuni sunt:

1. Debridări articulare artroscopice: reprezintă o opțiune terapeutică la tineri cu afectarea genunchiului sau a șoldului și constă în abraziune articulară, îndepărtarea osteofitelor, eventual sinovectomie (17).
2. Osteotomii recomandate de asemenea la tineri.
3. Artroplastia rezervată cazurilor nonresponsive la celelalte soluții terapeutice, cu durere persistentă, dizabilitate și modificări radiografice importante. Protezarea determină rezultate favorabile în gonartroză și coxartroză (17).

10.10. Monitorizare și evaluare

Include evaluarea durerii și a funcționalității cu ajutorul unor chestionare:

- HAQ (Health Assessement Questionaire) apreciază calitatea vieții pacienților.
- Chestionarul WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) este cel mai utilizat. Chestionarul este împărțit în 3

domenii ce evaluează durerea, redoarea și funcționalitatea cu următoarele opțiuni de răspuns: ușor, moderat și excesiv pentru fiecare din întrebări (tabel 10.7).

- Chestionarul AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index) evaluează funcționalitatea mâinii.

Tabel 10.7. *Chestionarul WOMAC*

Subscala durerii	
Cât de mare e durerea...	Când mergeți pe o suprafață plană?
	Când urcați sau coborâți scările?
	Noaptea în pat?
	Când stați așezat sau întins?
	Când stați ridicat?
Subscala rigidității	
Cât de gravă este rigiditatea după ce vă treziți dimineața?	
Cât de gravă este rigiditatea după ce stați așezat, întins, sau vă odihniți mai târziu pe parcursul zilei?	
Subscala funcției	
Ce grad de dificultate aveți când …	Coborâți scările?
	Urcați scările?
	Vă ridicați după ce stați așezat?
	Stați în picioare?
	Vă aplecați până la podea?
	Mergeți pe o suprafață plană?
	Urcați sau coborâți din mașină?
	Mergeți la cumpărături?
	Vă puneți șosete sau dresuri?
	Vă ridicați din pat?
	Vă scoateți șosetele sau dresurile?
	Stați întins în pat?
	Intrați sau ieșiți din cadă?
	Stați așezat?
	Vă așezați sau ridicați de pe toaletă?
	Efectuați sarcinile casnice grele?
	Efectuați sarcinile casnice ușoare?

10.11. Evoluție și prognostic

Evoluția bolii este progresivă, prognosticul fiind în funcție de localizarea artrozei și gradul de distrucție articulară, cu un prognosticul vital bun, dar cu impact funcțional și dizabilitate marcată în formele avansate.

Bibliografie selectivă:

1. DiCesare P.,Haudenschild D., Samuels J., Abramson S. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1617-1635.
2. Altman R.Clinical features of osteoarthritis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1723-1730.
3. Issa S., Sharma L. Epidemiology of osteoarthritis: An update, Current Rheumatology Reports. 2006, 8, 7-15.
4. Dieppe P. Osteoarthritis – Clinical Features. In: Klippel J.,Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 224-228.
5. Martin J., Buckwalter J. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. Biogerontology. 2002, 3(5), 257–264.
6. Wluka A., Cicuttini F., Spector T. Menopause, oestrogens and arthritis. Maturitas. 2000, 35(3), 183–199.
7. Bălănescu A. Artroza. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 462-481.
8. Teichtahl A., Wluka A., Proietto J., Cicuttini F.: Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. Med Hypotheses. 2005, 65(2), 312–315.
9. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2003, 48(11),3118–3129.
10. RoşuA., Vreju F. Artroza. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 387-414.
11. Goldring S., Goldring M. Biology of the Normal Joint. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1-19.
12. Nelson A., Jordan J. Clinical Features of Osteoarthritis. In:Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1636-1644.
13. Wenham C., Grainger A., Conaghan P. Imaging of osteoarthritis.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1769-1778.
14. Vogelgesang S. Osteoarthritis. In: Sterling W,ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 365-374.
15. Littlejohn G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 1800-1806.
16. K:Cammisa M, De SA, Guglielmi G.: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, Eur J Radiol27(Suppl 1) 1998, S7–11.
17. Ionescu R. Ghid de tratament în artroză. In: Coordonator Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 2013, 57-67.

18. Jordan KM et al:EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT).Ann Rheum Dis, Dec 2003, 62, 1145 – 1155.
19. Zhang W et al: EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis - report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. Mar 2007, 66, 377 - 388.
20. NICE Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adult, Feb. 2008 http://www.nice.org.uks
21. Zhang W et al OARSI recommendations for the management of hip and kneeosteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus Guidelines Osteoarthritis and Cartilage . 2008, 16,137-162
22. Zhang W et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis and Cartilage. 18, 2010, 476–499.
23. Hochberg MC et al.American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research. Vol. 64, No. 4, April 2012, 465–474.

11 OSTEOPOROZA

Osteoporoza este o afecțiune metabolică scheletală caracterizată prin scăderea masei osoase și degradarea microarhitecturii țesutului osos, crescând fragilitatea osului și astfel susceptibilitatea la fracturi. Este o boală ”silențioasă” și deseori nu există simptome până la prima fractură; cele mai frecvente sedii pentru fractură sunt: coloana vertebrală, șoldul și radiusul distal (1, 2, 3, 4).

11.1. Epidemiologie

Osteoporoza este cea mai frecventă boală metabolică osoasă din lume, estimată la 200 milioane de indivizi, fractura osteoporotică fiind o cauză importantă de morbiditate, având un impact socio-economic marcat. După vârsta de 50 de ani, riscul de fractură crește exponențial, 40% dintre femei și 13% dintre bărbați prezintă cel puțin o fractură osteoporotică.

În America de Nord datele epidemiologice au arătat un risc de 17,5% pentru fractura de șold, 15,6% pentru fracturile vertebrale obiectivate și 16% pentru fractura distală de antebraț (1).

Femeile prezintă o rată de mortalitate de 12-24% în primul an după o fractură de șold, în timp ce bărbații ating o valoare de 30%. Până la 50% din pacienți necesită îngrijire permanentă datorită consecințelor invalidante (4, 5).

11.2. Etiopatogenie

Etiologia osteoporozei implică multipli factori ce acționează asupra masei osoase.

În jurul vârstei adulte de 26-30 de ani se atinge un maximum de creștere a masei osoase denumit masa osoasă de vârf, care depinde de asemenea de factorii de risc, mai ales de cei genetici (6, 7, 8).

Există numeroși factori de risc (tabel 11.1) implicați în pierderea masei osoase, influența factorilor de mediu și constituționali fiind cea mai importantă în apariția osteoporozei și a riscului de fractură de fragilitate secundară acesteia (1).

Tabel 11.1. *Factori de risc în dezvoltarea osteoporozei*

Factori genetici	Istoric familial(în special fractura de șold maternă) Rasa albă Polimorfism genetic
Factori constituționali	Vârsta >45 ani Sexul feminin Indice de masă corporală (IMC) scăzut
Factori nutriționali, stil de viață	Aport scăzut de calciu și vitamina D Consum excesiv de alcool Consum excesiv de cafea Fumat Activitate fizică scăzută/ Sedentarism
Factori hormonali	Menarha tardivă Menopauza precoce <45 ani Infertilitatea Deficiența de androgeni Hiperparatiroidism primar Hipertiroidism
Consumul de medicamente	Glucocorticoizi Metotrexat Ciclosporina Anticoagulante (Heparina) Anticonvulsivante

Duritatea oaselor este determinată de compoziția acestora (minerală și organică) și de activitățile celulelor sale (osteoblast, osteoclast, osteocit și celule bordante) care alcătuiesc un echilibru în remodelarea osoasă (resorbția și formarea de os).

Scheletul osos prezintă funcții multiple: funcție mecanică (rol în mișcare prin susținerea aparatului locomotor, protecția organelor interne), rol în hematopoieză, funcție minerală.

Există două tipuri de os:

- cortical (compact) cu structură haversiană, rezistent și mai puțin activ metabolic;

- trabecular (spongios) cu structură ramificată, cu rezistență mai scăzută, prezintă turnover accentuat (mai activ metabolic). În osteoporoză este interesat mai mult osul trabecular decât cel cortical (8, 9).

Matricea organică a osului conține colagen de tip I (85%) și proteine matriceale non-colagene (proteoglicani, osteopontină, osteocalcină și osteonectină). Componenta minerală conține hidroxiapatită orientată de-a lungul fibrelor de colagen (8).

Celulele osoase sunt reprezentate de: celule structurale (osteocit, celule bordante) și metabolic active (osteoclaste, osteoblaste). Osteoporoza rezultă prin dezechilibrul între resorbția și formarea osoasă.

O scădere a masei osoase se poate datora: eșecului de a obține o masă osoasă de vârf adecvată (genetică), resorbției excesive a osului, reducerii în formarea osului în timpul procesului de remodelare.

Procesul de remodelare se desfășoară în mai multe etape: inițial osteoclastele sunt atrase de suprafața osoasă, se atașează de matricea osoasă și resorb țesutul osos; resorbția osului este rapidă 10 până la 14 zile. După ce resorbția este completă, osteoblastele se atașează de suprafața osoasă resorbită și produc osteoid, care este apoi mineralizat; formarea osului poate dura până la 3 sau 4 luni.

Mai multe modificări metabolice precum deficiența de estrogen, imobilizarea, acidoza metabolică, hiperparatiroidismul, și bolile inflamatorii sistemice și locale pot crește numărul de osteoclaste și astfel stimulează resorbția osoasă. Mai mulți factori locali intervin în reglarea formării și resorbției osoase: prostaglandinele, factorii de creștere de tip insulinic (IGF), interleukinele (IL-1, IL-6, și IL-11), factorul de necroză tumorală (TNF), ligandul receptorului activator al factorului nuclear κB (RANKL) și factorul de transformare și creștere (TGF).

Procesul de remodelare osoasă are la bază interacțiunea dintre RANKL și RANK. RANKL este o proteină situată pe suprafața osteoblastului ce se leagă de receptorul său RANK de pe suprafața osteoclastului. Osteoprotegerina (OPG), homodimer cu funcție de receptor capcană al RANKL pe osteoblast, blochează cuplarea RANKL/RANK, inhibând maturarea și activarea osteoclastelor și astfel induce apoptoza osteoclastelor (4).

Clasificarea osteoporozei

Osteoporoza cuprinde două forme în funcție de factorii etiologici:

- ***osteoporoza primară*** (95% din osteoporoza la femeile în post-menopauză și 70-80% la bărbați);
- ***osteoporoza secundară*** (5% din osteoporoza la femei, până la 20% din osteoporoza la bărbați) (1).

Osteoporoza primară încadrează următoarele forme:

1. *Osteoporoza juvenilă și a adultului tânăr* (idiopatică, rar întâlnită, afectează ambele sexe).
2. *Osteoporoza postmenopauză* afectează femeile după vârsta de 55 de ani, principalul factor fiind deficiența estrogenică ce determină creșterea activității osteoclastelor prin dezechilibrul balanței RANK/RANKL/OPG în defavoarea OPG, cu scăderea masei osoase (4, 6, 10).
3. *Osteoporoza de involuție (senilă)* apare la femeile și bărbații cu vârsta de peste 65 de ani, principalii factori precipitanți fiind scăderea absorbției intestinale de calciu (Ca) și hipovitaminoza D (expunere insuficientă la soare).

Osteoporoza secundară (tabel 11.2) este întâlnită în afecțiuni endocrine, digestive, renale, boli inflamatorii sistemice, boli genetice, consum de medicamente, imobilizare (1, 4, 11).

Tabel 11.2. *Cauze de osteoporoză secundară*

Afecțiuni endocrine	Hipertiroidism Sindrom Cushing Hiperparatiroidism Hipogonadism Hiperprolactinemia Diabet zaharat
Afecțiuni gastro-intestinale	Sindrom de malabsorbție Boli inflamatorii intestinale Gastrectomie Ciroza biliară primitivă
Afectarea renală	Boala cronică de rinichi
Boli inflamatorii sistemice	Poliartrita reumatoidă Spondilita anchilozantă Lupus eritematos sistemic
Boli genetice	Osteogenesis imperfecta Sindromul Ehlers-Danlos
Neoplazii	Mielom multiplu Leucemii
Medicamente	Glucocorticoizi Ciclosporina Heparina Metotrexat Anticonvulsivante
Alte cauze	Imobilizarea Consumul excesiv de alcool

Osteoporoza indusă de glucocorticoizi

Utilizarea glucocorticoizilor reduce densitatea osoasă și crește riscul de fractură. Corticoterapia este cea mai frecventă cauză de osteoporoză iatrogenă. La pacienții cu boli reumatice, preocupările legate de dezvoltarea osteoporozei indusă de glucocorticoizi limitează deseori doza și durata terapiei cu glucocorticoizi. În aceste cazuri ar trebui să folosim cea mai mică doză posibilă împreună cu strategiile preventive generale precum un program regulat de exerciții fizice, aportul adecvat de calciu și vitamina D, bisfosfonați, dar și reducerea altor factori de risc. Chiar și pacienții care iau Prednison 5mg/zi au o pierdere accelerată de os (4, 11).

Osteoporoza la bărbat

Osteoporoza este o boală ce afectează mult mai frecvent femeile, motiv pentru care datele epidemiologice, clinico-paraclinice și terapeutice au fost standardizate pentru sexul feminin, însă în ultimii ani osteoporoza la bărbați a devenit o problemă majoră de sănătate ce impune o evaluare atentă. Bărbații tineri prezintă mai frecvent fracturi ale oaselor lungi comparativ cu cei peste 70 ani la care predomină fracturile de șold și vertebrale.

În cazul fracturii de șold bărbații prezintă un impact funcțional superior femeilor, cu un risc crescut de deces. Principalele cauze de osteoporoză la bărbat sunt: afecțiuni endocrinologice (cel mai frecvent hipogonadismul), neoplazii, boli cronice, osteomalacia și boli ereditare sau idiopatică. Există o serie de factori de risc predispozanți pentru osteoporoză la bărbat: vârsta înaintată, scăderea densității minerale osoase, antecedente de fractură după traumatisme minore și istoric familial de fractură osteoporotică (4, 12).

11.3. Tabloul clinic

Majoritatea pacienților cu osteoporoză sunt asimptomatici, până în momentul apariției fracturii numită **fractură de fragilitate** (spre deosebire de pacienții cu osteoporoză, la indivizii normali același traumatism nu produce o fractură). Cele mai comune sedii pentru fractură sunt: coloana vertebrală, șoldul și antebrațul.

Fracturile vertebrale: două treimi dintre aceste fracturi sunt asimptomatice, dar în situațiile simptomatice, durerea acută persistă între 2-6 săptămâni și poate fi înlocuită de durere cronică prelungită în cazul fracturilor severe.

Pacienții acuză dorso-lombalgii acute sau cronice. Clinic se obiectivează accentuarea cifozei dorsale de diferite grade, redresarea lordozei lombare, scădere în înălțime, apropierea rebordului costal de creasta iliacă. Dorso-lombalgia acută se manifestă prin durere difuză și nu neapărat localizată la nivelul vertebrei afectate, însoțită de contractură musculară paravertebrală, limitarea mobilității segmentului afectat (13). De obicei, fracturile vertebrale sunt rezultatul sarcinii compresive asociate cu activitățile zilnice și doar un sfert apar ca rezultat al unei căderi.

Fracturile non-vertebrale: secundare unui traumatism sunt ușor de diagnosticat clinic și radiologic. Pacientul prezintă: durere acută intensă, semne locale de fractură (tumefacție, crepitații, impotență funcțională).

Fracturile de șold sunt cele mai grave consecințe ale osteoporozei, ținând cont de gradul crescut de dizabilitate și mortalitate, peste 90% sunt asociate cu căderi de la același nivel. Clinic membrul inferior este scurtat și fixat în rotație externă. Aproape toți pacienții necesită intervenție chirurgicală.

Fracturile de antebraț (mai ales treimea distală a radiusului) rezultă în urma unei căderi de la același nivel pe mână. Post fractură 29-44% din pacienți prezintă durere cronică persistentă, consecința cea mai frecventă este algodistrofia (13).

11.4. Explorări paraclinice

a. Investigații de laborator

Analizele de laborator sunt în general normale, însă în cazurile de osteoporoză secundară apar următoarele modificări:

- hemoleucograma, VSH, CRP sunt modificate în cazul unei boli sistemice inflamatorii (PR, SA, LES) sau neoplazii;
- creșteri ale creatininei și ureei arată disfuncție renală;
- TGP, TGO, fosfataza alcalină sunt modificate în cadrul unei afecțiuni hepatice;
- Calciu, fosfor, fosfataza alcalină, PTH sunt modificate în hiperparatiroidism;
- 25-hidroxivitamina D este scăzută în deficiența de vitamina D sau osteomalacie;
- TSH-ul este modificat în disfuncții tiroidiene;
- electroforeza proteinelor serice și urinare se dozează când se suspicionează prezența unui mielom multiplu;
- testosteronul seric se dozează la bărbați (4).

Markeri biochimici ai turnoverului osos sunt utilizați în osteoporoza post-menopauză pentru aprecierea riscului de fractură, indicațiile și evaluarea răspunsului la tratament (14).

Markeri ai formării osoase:

- osteocalcina;
- fosfataza alcalină totală și cea specifică osului;
- propeptidele N și C ale procolagenului de tip I.

Markeri ai resorbției osoase:

- piridinolina în urină;
- dezoxipiridinolina urinară;
- telopeptidul C terminal al colagenului de tip I în urină sau sânge (CTX);
- telopeptidul N terminal al colagenului de tip I în urină (NTX);
- calciuria (3, 6).

b. Investigații imagistice

Măsurarea densității minerale osoase (DMO) prin tehnica de **absorbțiometrie dual cu raze X (DXA)** reprezintă principala metodă în diagnosticul osteoporozei și este efectuată la nivelul coloanei vertebrale lombare (L1-L4) și șoldului (femur proximal) (figura 11.1). La pacienții obezi sau care prezintă alte cauze ce nu permit măsurarea DMO la nivelele menționate, se recomandă efectuarea DXA la nivelul regiunii distale a antebrațului (8).

DXA este raportată prin:

- Scorul T care compară masa osoasă a pacientului cu cea a unui adult tânăr sănătos (considerat a avea vârf de masă osoasă); se măsoară numărul de deviații standard sub valoarea vârfului de masă osoasă.
- Scorul Z care compară masa osoasă a pacientului cu cea a unui individ normal de aceeași vârstă.

- Valoarea absolută a DXA (g/cm²) rezultă prin divizarea conținutului mineral osos la ariile scanate (6).

Indicații DXA conform ghidului NOF (National Osteoporisis Foundation) din 2013 sunt:

- Femeile cu vârsta ≥65 ani și bărbații ≥70 ani, indiferent de factorii de risc asociați;
- Femeile la postmenopauză sau în premenopauză și bărbații cu vârsta între 50 și 69 de ani, în prezența factorilor de risc;
- Adulți peste 50 ani care au antecedente de fractură;
- Adulți ce prezintă condiții predispozante (ex.: PR, corticoterapie în doză mai mare de 5mg/zi, peste 3 luni) ce asociază masă osoasă scăzută (15).

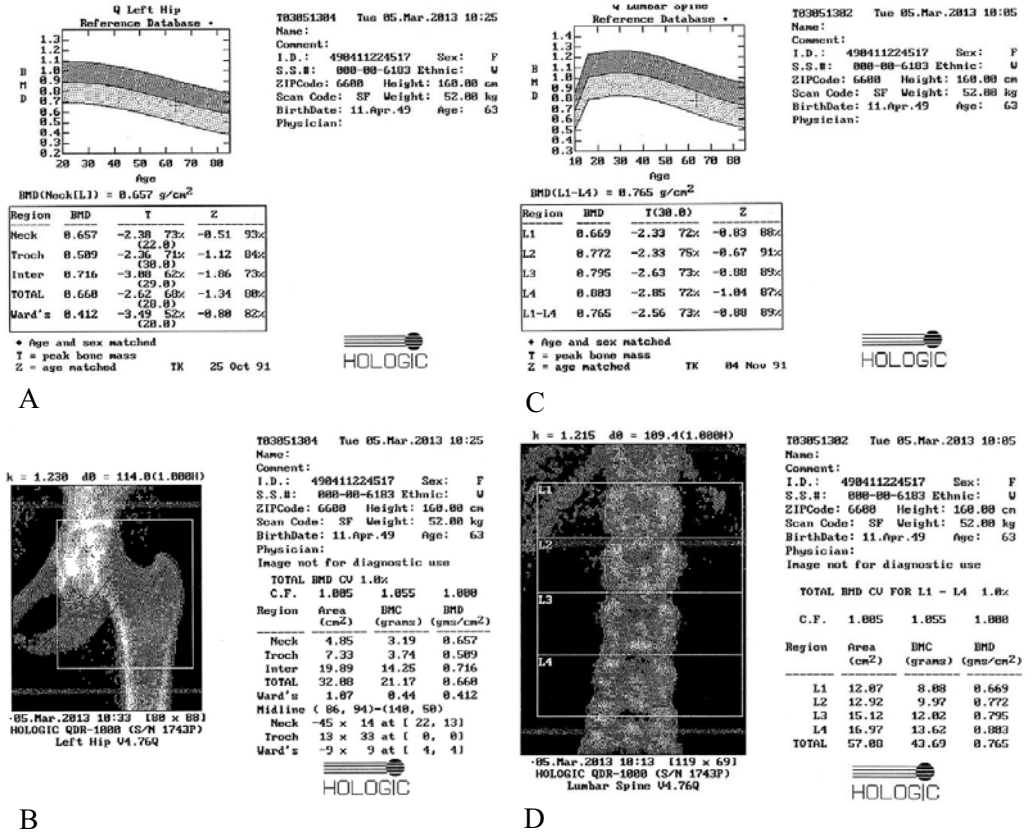


Figura 11.1. *DXA șold stâng (A, B) și DXA coloană lombară (C, D)*

Există **alte tehnici de absorbțiometrie** pentru măsurarea DMO, precum: SXA (absorbțiometria cu raze X cu energie simplă); DPA (absorbțiometria dublă cu fotoni); SPA (absorbțiometria simplă cu fotoni).

Computer tomografia cantitativă (QCT) măsoară DMO atât la nivelul osului trabecular cât și cortical la nivelul coloanei și șoldului, metodă sensibilă, însă cu utilitate scăzută în practica clinică.

Densitometria ultrasonografică cantitativă (QUS) măsoară atenuarea unui fascicul de ultrasunete la nivel osos, sediul cel mai frecvent evaluat este calcaneul, cu specificitate și sensibilitate scăzute comparativ cu DXA (4, 15).

Radiografia evidențiază tardiv modificări ale osteoporozei. La nivel vertebral se obiectivează hipertransparență (prin pierderea de os trabecular), ulterior secundar scăderii DMO apar tasările vertebrale (figura 11.2) cu diverse aspecte ale vertebrei (de lentilă biconcavă, cuneiform).

Radiografia este utilă și în evaluarea unei fracturi vertebrale preexistente (prevalente) pentru monitorizarea răspunsului la tratament, mai ales în studii clinice.

Este cunoscut faptul ca pacienții ce prezintă o fractură vertebrală prevalentă au un risc de 4 ori mai mare de a dezvolta o nouă fractură vertebrală (1, 16).

Figura 11.2. *Radiografie dorso-lombară (profil): fracturi (tasări) vertebrale multiple, cifoză dorsală. Săgeata neagră - vertebre cu aspect de lentilă biconcavă; săgeata albă - vertebre cu aspect cuneiform.*

11.5. Diagnostic pozitiv

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) criteriile de diagnostic pentru osteoporoză pe baza DMO calculată prin DXA sunt:

1. *Osteopenia* (pre-osteoporoza) este definită astfel: scor T între - 1 și -2.5 deviații standard (DS).

2. *Osteoporoza* este definită ca un scor T <-2.5.

3. *Osteoporoza stabilită* este definită ca un scor T de mai puțin de - 2.5 și prezența unei fracturi de fragilitate (2).

Probabilitatea de a dezvolta o fractură poate fi calculată folosind algoritmul generat de OMS numit Fracture Risk Algorithm (FRAX) specific fiecărei țări care ia în considerare DMO la nivelul colului femural și factori de risc clinici. FRAX (figura 11.3) măsoară probabilitatea de fractură de șold și de fractură osteoporotică majoră pentru următorii 10 ani (15, 18).

Figura 11.3. *FRAX: chestionarul de calcul al riscului de fractură*

11.6. Diagnostic diferențial

Principalele condiții luate în discuție sunt:

- Boala Paget a osului apare în special la vârstnici; osteoporoza necesită diagnostic diferențial cu faza osteolitică a bolii Paget.
- Osteomalacia este însoțită de modificări paraclinice orientative (calciu seric scăzut, hipofosfatemie, scăderea vitaminei D, creșterea fosfatazei alcaline și PTH), diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza biopsiei osoase.
- Mielomul multiplu (MM) determină leziuni osteolitice la nivel vertebral ce necesită diferențierea de tasările vertebrale osteoporotice; diagnosticul pozitiv de MM este susținut în prezența sindromului

inflamator marcat, imunoelectroforeza proteinelor serice, proteina Bence-Jones urinară.
- Osteodistrofia renală apare în cadrul bolii cronice de rinichi și a hiperparatiroidismului secundar.
- Metastazele vertebrale de tip osteolitic sunt determinate de neoplazii precum: neoplasmul bronhopulmonar, sân, ovar (6, 8).

11.7. Tratament

Obiectivele tratamentului osteoporozei sunt: scăderea riscului de fractură, îmbunătățirea capitalului osos, tratamentul etiologic în osteoporoza secundară (2).

Tratamentul non-farmacologic

În osteoporoză măsurile igieno-dietetice dețin un rol important în reducerea riscului de fractură, tuturor pacienților li se recomandă:
- exerciții fizice adaptate, regulate, în vederea prevenirii căderilor și a fracturilor; sunt indicate: plimbările, jogging, tenis, exerciții de tonifiere a musculaturii;
- evitarea consumului de alcool, interzicerea fumatului;
- regim alimentar echilibrat, bogat în calciu și vitamina D sau administrarea de suplimente de Ca și vitamina D.

Tratamentul farmacologic

Înaintea inițierii tratamentului medicamentos trebuie stabilită etiologia osteoporozei. Agenții terapeutici sunt împărțiți în funcție de acțiune în 3 clase:
- antiresorbtivi;
- osteoformatori;
- formatori de os și inhibitori ai resorbției osoase.

Indicațiile pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză recomandate de American Association of Clinical Endocrinologists sunt:
- femei cu scorul T<-2,5 și nici un factor de risc;
- femei cu scorul T<-1 și fractură de fragilitate;
- femei în post-menopauză la care tratamentul nonfarmacologic nu funcționează (6).

Criteriile de inițiere a tratamentului cuprind:
- paciente cu osteoporoză cu scor T ≤ -2.5 la nivelul coloanei lombare sau col femural sau șold total;
- paciente cu fractură de fragilitate (șold, vertebră, humerus, bazin, antebrat) și scor T≤ -2.5;
- paciente cu scor T≤ -2 în tratament cortizonic cronic (peste 5mg/zi prednison sau echivalent, cu durată de peste 3 luni) (2).

Agenții antiresorbtivi reduc activitatea osteoclastelor; din această categorie fac parte: Ca și vitamina D, bisfosfonații, estrogenul și modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (Raloxifen), calcitonina, agenți biologici anti RANKL (Denosumab).

Calciu și vitamina D dețin un rol important în prevenția riscului de fractură intervenind în remodelarea osoasă.

Calciu: doza necesară diferă de la copii la adulți și pare a fi rezonabil să intervenim cu suplimente de calciu atunci când aportul alimentar nu poate fi crescut peste 800mg/zi. Femeile în pre-menopauză și bărbații necesită 1000mg/zi, iar femeile în post-menopauză 1200mg/zi. Copiii au cerințe mai mari de calciu, în timpul adolescenței de până la 1500mg/zi. Suplimentarea de Ca este contraindicată la pacienții cu litiază reno-vezicală, afecțiuni cardiovasculare în tratament cu blocanți de canale de Ca și digitală (4, 6, 17).

Vitamina D are un rol important în inhibarea resorbției osoase prin stimularea absorbției intestinale a calciului, ducând la creșterea DMO și a forței musculare (reducând riscul căderilor). Aportul zilnic optim este de 800-1000UI. Pacienții necesită un aport de vitamina D din care să rezulte un nivel seric de 25−hidroxivitamina D de cel puțin 30ng/mL (15).Administrată în doze de peste 50.000 UI/săptămână este periculoasă devenind proresorbtivă (4).

Bisfosfonații sunt analogi ai pirofosfatului, adsorbiți de cristalele de hidroxiapatită suprimând resorbția osoasă, folosiți în prevenirea și tratamentul osteoporozei de post-menopauză, tratamentul osteoporozei la bărbați și prevenirea și tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi. Datorită absorbției gastrointestinale scăzute și a efectelor adverse digestive (dureri în epigastru, esofagită) se recomandă administrarea bisfosfonaților cu posologie orală dimineața, cu 30-60 minute înaintea mesei, administrării altor medicamente, cu 200 ml de apă; în acest interval pacienții trebuie să mențină ortostatismul. Alte efecte adverse raportate: mialgii și artralgii, rar - osteonecroză de mandibulă (4, 15).

Alendronat (*Fosamax®/Fosavance®)* în doză de 70mg o dată pe săptămână administrat oral, fiind cel mai frecvent agent utilizat în tratamentul osteoporozei, crescând densitatea minerală a oaselor atât la nivel vertebral cât și la nivelul șoldului, studiile demonstrând eficiență în scăderea riscului relativ al fracturii osteoporotice pe vertebră și șold (2, 4). Fosavance® este un preparat ce conține 70mg alendronat și 5600 sau 2800UI de colecalciferol ce se administrează 1 comprimat/săptămână.

Risedronat (*Actonel®*) 35mg o dată pe săptămână oral și comprimate de 75 mg cu administrare în două zile consecutive/lună, crește masa osoasă și reduce riscul pentru o nouă fractură vertebrală și riscul de fractură de șold (15).

Ibandronat (*Bonviva®*)150mg o dată pe lună oral și ibandronat 3mg/ml o dată la trei luni iv, studiile demonstrând că reduce incidența fracturii vertebrale în osteoporoza de post-menopauză (4).

Zolendronat (*Aclasta®*) 5mg o dată pe an, în piv cu durată de minim 15minute, trebuie evitat la pacienții cu un clearance al creatininei<35 mL/min. Este recomandat în tratamentul osteoporozei postmenopauză, osteoporozei la bărbat și a celei induse de glucocorticoizi, având efect atât pe fracturile vertebrale (aproximativ 70%), cât și de șold (40%), dar și alte fracturi non-vertebrale (25%) (4, 15).

Estrogenul inhibă resorbția osoasă, crește DMO, reducând riscul de fractură, dar ținând cont de efectele secundare pe termen lung (cancer de sân și uter, evenimente cardiovasculare, embolism pulmonar) utilizarea lor este limitată (4).

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE) se leagă de receptorii de estrogen acționând selectiv ca agoniști (pe os și în metabolismul lipidic), dar și antagoniști la nivelul sânului și uterului evitând efectele adverse ale terapiei de substituție hormonală.

Raloxifenul (*Evista®*) (60mg/zi/oral) agent MSRE este utilizat în prevenția și tratamentul osteoporozei în primii 5 ani post-menopauză. Studiile au arătat reducerea riscului de fractură vertebrală, fără efect asupra șoldului, însă prezintă un risc crescut de trombembolism venos (2, 6).

Calcitonina este un hormon polipeptidic secretat de celulele parafoliculare C ale tiroidei și este un inhibitor al resorbției osoase mediate de osteoclaste, crescând DMO la nivel vertebral, fără efect pe fractura non-vertebrală. Calea de administrare poate fi subcutanată, intramusculară (*Miacalcic®*) în doză de 100UI/zi și intranazal sub formă de spray (*Miacalcic®*) 200UI/zi. Prezintă și important efect antalgic în cazurile de fracturi osteoporotice. Dintre efectele adverse menționăm: greață, flush facial, diaree, reacție alergică la locul administrării (pentru formele parenterale), forma intranazală este bine tolerată, putând să apară cazuri de rinită (2, 4).

Denosumab *(Prolia®)* în doză de 60mg la fiecare 6 luni, s.c. este un anticorp monoclonal uman care se leagă de RANKL inhibând legarea sa de RANK, determină inactivarea osteoclastelor. Reduce riscul de fracturi vertebrale, fracturi de șold și alte fracturi non-vertebrale în osteoporoza de post-menopauză. Efecte adverse întâlnite: infecții cutanate (celulita), rash cutanat.

Agenți osteoformatori

Hormonul paratiroid (PTH): **Teriparatida** (catena N-terminală 1-34 a PTH) stimulează formarea de os, crește masa osoasă, reduce riscul de fracturi vertebrale și nonvertebrale, dar după întrerupere osul format se pierde, astfel se recomandă continuarea terapiei cu un agent anti-resorbtiv. Doza recomandată este de 20µg/zilnic injecție subcutanată timp de 18 până la 24 luni (4).

Testosteronul este folosit la bărbații cu osteoporoză și hipogonadism, cu administrare intramusculară (4).

Steroizii anabolici cresc densitatea minerală osoasă în osul trabecular și cortical. Un exemplu este Nandrolon decanoat 50mg im la 3 săptămâni.

Agenți inhibitori ai resorbției osoase și formatori de os

Ranelatul de stronțiu *(Osseor®)* se administrează în doză de 2g/zi, oral; acționează reechilibrând randamentul osos, inhibă resorbția și stimulează formarea osoasă, creând un os nou, normal mineralizat și rezistent. Ranelatul de stronțiu este recomandat în osteoporoza post-menopauză, studiile au demonstrat scăderea riscului de fractură vertebrala și non-vertebrală (2).

11.8. Monitorizarea și evaluarea bolii

Monitorizarea tratamentului: se repetă DXA anual după începerea tratamentului (coloană lombară și șold). Întreruperea tratamentului se face după o perioadă de 3-5 ani pentru bisfosfonați, denosumab, ranelat de stronțiu și raloxifen. Alte cauze de întrerupere sau schimbare a terapiei sunt apariția reacțiilor adverse sau răspunsul ineficient (2).

Pacienții care urmează tratament pe termen lung cu glucocorticoizi trebuie investigați prin efectuarea DXA, dacă scorul T este < –1 se recomandă modificarea factorilor de risc, exercițiile fizice, suplimentarea cu calciu și vitamina D și terapie cu bisfosfanați (alendronat 70mg/săptămână sau risedronat 35 mg/săptămână). Testul DXA se va repeta anual sau bianual (4).

11.9. Evoluție și prognostic

Osteoporoza este o boală cronică, cu risc crescut de fracturi care are o evoluție dizabilitantă cu impact funcțional și socioeconomic major. Prognosticul este variabil în funcție de vârsta pacientului, gradul de pierdere osoasă, prezența unei fracturi și răspunsul la tratament. Cel mai puternic factor de predicție al riscului de fractură este numărul de fracturi vertebrale prevalente.

Bibliografie selectivă:

1. Holroyd C., Dennison E., Cooper C. Epidemiology and classification of metabolic bone disease. In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1937-1944.
2. Ionescu R. Ghid pentru diagnosticul și tratamentul osteoporozei de postmenopauză. In: Coordonator Ionescu R. Ghiduri de diagnostic şi tratament în Reumatologie. Editura Medicală Amaltea, 2013, 155-168.
3. Roşu A. Osteoporoza. In: Ciurea P. Reumatologie. Ed Medicală Universitară Craiova, 2007, 415-441.

4. Lane N. Metabolic Bone Disease. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 1660-1679.
5. Riggs B., Melton L. The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med, 1992, 327, 620–627.
6. Predețeanu D. Osteoporoza. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 501-524.
7. McDermott M. Metabolic bone disease. In: Sterling W. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley&Belfus, 2002, 374-384.
8. Boloșiu H. Osteoporoza. Editura Casa Cărții de Știință. Cluj-Napoca, 2008.
9. Predețeanu D. Structura, formarea și remodelarea osului. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 83-88.
10. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling, N Engl J Med, 1995, 332, 305–311.
11. Geusens P., van Brussel M., Lems W. Osteoporosis and fracture risk: pathogenesis, epidemiology, clinical aspects and diagnosis. In: Bijlsma J. Editor. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. 1st Ed. BMJ Publishing Group Ltd. 2009, 523- 538.
12. Orwoll ES. Osteoporosis in men: primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. American Society of Bone and Mineral Research,ed 6, 2006, 290-292.
13. GeusensP.Osteoporosis: clinical features of osteoporosis. In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1945-1957.
14. Garnero P. Biochemical markers in bone disease. In Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 1965-1973.
15. Cosman F., Lindsay R., LeBoff M., de Beur J., Tanner B. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis, http://nof.org/hcp/clinicians-guide
16. Klotzbuecher C., Ross P., et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000, 15, 721-739.
17. Optimal calcium intake: NIH Consensus Conference, JAMA, 1994, 272, 1942–1947.
18. https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=41

12 SINDROAME DUREROASE REGIONALE MUSCULO-SCHELETALE

Sindroamele dureroase regionale musculo-scheletale reprezintă un grup de sindroame manifestate prin durere, redoare şi sensibilitate localizate la nivelul structurilor periarticulare: tendoane, burse, fascii, ligamente, capsule articulare, enteze, muşchi, aponevroze.

Etiologia este complexă; aceste sindroame apar în condițiile unor factori favorizanți: vârstă înaintată, tulburări de aliniament articular, dezechilibru muscular, hipermobilitate sau hipomobilitate, tulburări de vascularizație, boli sistemice (artropatii inflamatorii şi cu microcristale, diabet, deficit de estrogen inclusiv menopauza), medicamente precum glucocorticoizii, chinolone, exercițiul fizic intens.

Nu există o clasificare unanim acceptată, însă aceasta se poate face în funcție de localizare:

I. Forme difuze:
- generalizate: fibromialgia;
- regionale: durere facială, cervicală, lombară, sindroamele de durere miofascială.

II. Forme localizate:
- bursite;
- tenosinovite;
- capsulite;
- entezite;
- sindroame canalare (sindromul de canal carpian, tarsian);
- aponevrozite (boala Dupuytren, boala Ledderhose).

III. Sindroame dureroase regionale complexe
- sindromul dureros regional complex tip I (algodistrofia)
- sindromul dureros regional complex tip II (cauzalgia) (1).

12.1. FIBROMIALGIA

Fibromialgia reprezintă un sindrom clinic caracterizat prin durere difuză cronică generalizată, fatigabilitate, multiple simptome (cefalee, parestezii, mialgii, sindrom de intestin iritabil, „sindromul picioarelor neliniştite", tulburări micționale), tulburări cognitive şi ale somnului (somn neodihnitor), inclusiv depresie şi anxietate (2).

Sindrom frecvent întâlnit la femei, cu vârsta cuprinsă între 30-50 de ani, cu debut de obicei în context socio-familial (3).

Sindromul fibromialgic reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de durere difuză cronică.

Fibromialgia poate să apară concomitent cu alte afecțiuni musculo-scheletale, cum ar fi poliartrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic (4).

Factorii care pot declanşa fibromialgia pot fi:

- infecții (de exemplu cu parvovirus, virusul Epstein-Barr, boala Lyme, însă nu infecțiile comune ale căilor respiratorii superioare);
- traume fizice (accidente auto);
- stres psihologic;
- modificări hormonale (de exemplu hipotiroidie);
- medicamente, vaccinuri;
- anumite evenimente catastrofale (războiul, dar nu dezastrele naturale) (4, 5).

Pentru diagnosticul fibromialgiei în 1990 s-au elaborat **Criteriile ACR** (tabel 12.1) ce includ un istoric de durere difuză cronică şi prezența la examenul obiectiv a 11 puncte dureroase dintr-un total de 18. Punctele dureroase sunt reprezentate de 9 perechi de regiuni anatomice predefinite, cel mai frecvent la nivelul inserțiilor musculotendinoase. Punctul dureros este pozitiv când la palparea regiunii respective (folosind o forță de 4 kg) apare durerea. Examenul fizic nu relevă modificări, cu excepția durerilor generalizate.

În 2010 ACR a realizat criterii preliminare de diagnostic pentru fibromialgie cuprinzând durerea cronică generalizată şi polisimptomatologia întâlnită apreciate pe baza unor scoruri (2).

Tabel 12.1. *Criteriile ACR 1990 de clasificare pentru fibromialgie*

1.	**Istoric de durere generalizată**
	Durere cronică (> 3 luni), generalizată ce trebuie să asocieze durere la nivelul coloanei vertebrale (cervicale, toracale sau lombară joasă), dureri toracice anterioare
2.	**Durere la 11 din 18 puncte sensibile la palpare**
	Occipital bilateral la inserția mușchiului suboccipital Cervical inferior bilateral la proiecția anterioară a spațiilor intertransverse C5-C7 Trapez bilateral la mijlocul marginii superioare Supraspinos bilateral la originea mușchiului deasupra spinei scapulei lângă marginea medială Coasta a II-a bilateral la a II-a articulație costocondrală Epicondil lateral coate bilateral (la 2 cm distal de epicondil) Gluteal bilateral în cadranul fesier supero-extern Marele trohanter bilateral posterior de proeminența trohanteriană Genunchi bilateral pe fața medială în țesutul adipos lângă interliniul articular

Explorările paraclinice sunt utile doar pentru diagnosticul diferențial, şi ar trebui să fie limitate doar la câteva explorări: hemoleucograma completă, explorările biochimice de rutină, VSH-ul, CRP şi TSH.

Tratament

Tratamentul non-farmacologic include educarea pacientului, gimnastica aerobică, terapia comportamentală, relaxare, fizioterapie, psihoterapie.

Tratamentul farmacologic poate utiliza:

- antidepresive triclice: amitriptilină, cyclobenzaprina;
- inhibitori duali ai recaptării serotoninei şi norepinefrinei: duloxetine, milnacipran;
- medicamente anticonvulsivante: pregabalin, gabapentin;
- medicația analgezică: tramadol, acetaminofen;
- inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei;
- agonişti dopaminergici (2, 3).

12.2. SINDROMUL DURER0S REGIONAL COMPLEX

Sindromul dureros regional complex tip I (CRPS I- complex regional pain syndrome) este noua denumire a distrofiei simpatice reflexe, deşi pot fi utilizați ambii termeni. Nu există un test diagnostic specific sindromului dureros regional complex, având următoarele caracteristici:

- instalarea bolii este precedată de un eveniment nociv sau o perioadă de imobilizare;
- cea mai caracteristică trăsătură este durerea spontană, intensă, care afectează inițial una dintre extremități, ulterior extinzându-se proximal;
- edem şi anomalii vasomotorii sau ale sudorației (modificări ale culorii şi temperaturii cutanate);
- în stadiile avansate poate apărea tremor, slăbiciune, distrofie şi contracturi;
- radiografiile extremității afectate relevă osteoporoză pătată, mai accentuată în regiunea juxtaarticulară, dar frecvent difuză (6).

Criteriile de diagnostic ale sindromului dureros regional complex de tip I sunt prezentate în tabelul 12.2.

Tabel 12.2. ***Criteriile de diagnostic pentru CRPS I (1)***

1. Un eveniment nociv inițiator.
2. Durere spontană sau allodinie/hiperalgezie, care depăşeşte teritoriul unui nerv periferic şi este disproporțională cu factorul declanşator.
3. Edem, tulburări vasomotorii şi ale sudorației în regiunea dureroasă.
4. Absența unor alte condiții care pot cauza această simptomatologie.
ultimele 3 criterii susțin diagnosticul.

Sindromul dureros regional complex tip II (cauzalgia) se caracterizează prin:

- prezența durerii continue, allodiniei sau hiperalgeziei după lezarea unui nerv, care poate depăşi teritoriul nervului afectat;
- prezența (la un moment dat în cursul evoluției bolii) a edemului, modificărilor vasomotorii, sau sudorației în teritoriul dureros;
- diagnosticul este exclus de prezența altor boli care pot cauza această simptomatologie (1).

Evenimente trigger ce pot fi implicate în apariția sindromul dureros regional complex:

- traumatisme: fracturi de antebraț, fracturi tibiale, leziuni ale părților moi;
- intervenții chirurgicale: decompresia canalului carpian, artroscopie, intervenții la nivelul coloanei lombare;
- leziuni spinale sau ale SNC: traumatisme craniene, hemiplegii;
- leziuni viscerale: infarct miocardic (6).

Tablou clinic

Evoluția clinică a bolii a fost împărțită în trei stadii:

Stadiul I (Acut): membrul afectat poate fi cald sau rece, edemațiat. La o parte din pacienți, aspectul clinic al acestui stadiu poate fi inflamator. Durerea este exacerbată de mişcare. Acest stadiu durează între 6-12 luni.

Stadiul II (Distrofic): membrul afectat continuă să fie dureros, devine mai rece, cianotic sau marmorat, cu modificări distrofice precoce ale unghiilor şi pielii. Durata este de până la 2 ani.

Stadiul III (Atrofic): în acest stadiu durerea se extinde proximal (la unii pacienți durerea poate diminua), tulburările funcționale se agravează din cauza tulburărilor trofice ireversibile, şi a contracturilor, care pot evolua spre anchiloză. Durata poate ajunge la câțiva ani.

Mulți pacienți nu trec de stadiul I (6, 7).

Explorări paraclinice:

Nu există teste diagnostice pentru sindromul dureros regional complex. VSH-ul şi numărul de leucocite sunt de obicei normale.

Radiografiile relevă prezența osteoporozei pătate la nivelul membrului afectat, aspect tipic, mai accentuat la nivelul zonei juxta-articulare, ocazional asociind şi eroziuni. Frecvent este prezent edemul părților moi (în stadiile precoce). Spațiul articular este păstrat, dar în stadiile tardive poate fi evidențiată anchiloza.

Imagistica prin rezonanță magnetică *(IRM)* evidențiază edemul osos şi al părților moi, modificări care sunt însă nespecifice (8).

Tratament

Profilaxia sindromului dureros regional complex se realizează prin mobilizarea precoce la pacienții cu factori predispozanți şi tehnici chirurgicale adecvate.

În cazurile uşoare fizioterapia poate fi eficientă. În cazurile mai avansate fizioterapia trebuie utilizată împreună cu alte metode de tratament cum ar fi: căldură, masaj şi mişcări pasive uşoare care ajută la revenirea la normal a funcției senzoriale. Ulterior se recomandă mişcări izometrice şi stimulare electrică, tratamentul durerilor miofasciale şi gimnastică aerobică până la recuperarea completă funcțională.

Blocarea simpaticului: există două metode pentru blocare temporară a simpaticului:

- infiltrația paravertebrală (ganglionii stelați pentru membrul superior, şi cei lombari pentru membrul inferior) cu anestezice locale;
- blocuri regionale intravenoase. Au fost utilizate şi blocurile epidurale cervicale sau lombare care au dezavantajul că blochează şi nervii somatici.

Tratamentul medicamentos cuprinde:

- medicamentele de primă linie sunt analgezicele şi AINS;
- antidepresivele în doză mică: carbamazepin, fenitoin, valproat de sodiu sau gabapentin;
- bisfosfonații s-au dovedit eficienți;
- studiile cu calcitonină au rezultate contradictorii;
- antioxidanți: dimetil sulfoxid, N-acetilcisteină;
- baclofen intratecal;
- α-blocanți şi alte vasodilatatoare;
- glucocorticoizi.

Alte tratamente includ stimularea nervoasă transcutanată, acupunctura, stimularea spinală (6, 9).

12.3. REUMATISMUL ABARTICULAR

12.3.1. SINDROAMELE DUREROASE ALE UMĂRULUI

Afecțiunile umărului sunt foarte frecvente în populația generală, cauzând durere şi dizabilitate importantă, umărul fiind o articulație complexă şi foarte mobilă, alcătuită din:

- 3 articulații:
  - articulația glenohumerală;
  - articulația acromioclaviculară;
  - articulația sternoclaviculară;
- două planuri de glisare: scapulotoracic şi subacromial (10).

Tendinita manşetei rotatorilor

Afecțiunile manşetei rotatorilor (formată din tendoanele muşchilor supraspinos, infraspinos, mic rotund și subscapular) variază de la tendinita uşoară tranzitorie datorată instabilității gleno-humerale la pacienții tineri, până la ruptura completă a manşetei rotatorilor care a suferit modificări degenerative la pacienții vârstnici (11).

Sindromul de impingement reprezintă inflamația şi uzura tendoanelor care formează manşeta rotatorilor secundară presiunii exercitate pe aceste tendoane (mai ales tendonul supraspinos) de marginea anterioară a acromionului în timpul abducției (11). Sindromul de impingement are 3 stadii descrise de către Neer:

- Stadiul I: edemul şi hemoragia tendonului;
- Stadiul II: fibroza bursei subacromiale şi tendinita manşetei rotatorilor;
- Stadiul III: (întâlnit după 40 de ani): modificări degenerative la nivelul tendonului, modificări osoase la nivelul acromionului şi capului humeral, ruptura tendonului.

Stadiul I și II sunt reversibile în condițiile aplicării unui tratament corect (12, 13).

Manifestările clinice includ dureri la nivelul feței anterolaterale a umărului, mişcări dureroase, şi istoric pozitiv de suprasolicitare sau traumatism a umărului la pacienții tineri. Pacientul vârstnic nu are antecedente de traumă sau mişcări repetitive, durerile având o evoluție progresivă, cu creştere în intensitate, exacerbate nocturn, asociind și afectare degenerativă a articulației acromioclaviculare. Examenul clinic evidențiază arcul dureros al abducției între 70 şi 110 grade (10).

Investigații paraclinice

Radiografiile pun în evidență modificări degenerative ale manşetei rotatorilor: modificări chistice şi sclerotice la nivelul inserției pe marea tuberozitate, calcificări în manşonul rotatorilor în cazurile cronice.

Ultrasonografia şi RMN pot fi utilizate pentru evidențierea modificărilor la nivelul manşetei rotatorilor şi rupturilor parțiale (10, 11).

Tratament

Principalele opțiuni terapeutice cuprind:

- repaus (necesar pentru prevenția cronicizării);
- reducerea inflamației prin administrarea AINS;
- injectarea subacromială de glucocorticoizi în formele refractare, cu precauție pentru a nu injecta direct în tendoane (risc de ruptură tendinoasă);
- programul de kinetoterapie (după ameliorarea simptomatologiei) cu scopul de a reda manşonului rotatorilor funcția de stabilizare a articulației;

- intervenția chirurgicală este indicată în formele refractare în care durerea persistă după un an de tratament conservator, cu condiția păstrării integrității manşetei rotatorilor (11, 12).

Ruptura manşetei rotatorilor

Incidența rupturii degenerative a manşetei rotatorilor creşte cu vârsta. Ruptura poate fi acută sau cronică, completă sau incompletă. În rupturile cronice nu există antecedente traumatice şi simptomele sunt evidente doar în timpul activităților susținute. De obicei durerea apare la mişcările de abducție şi flexie cu pierderea variabilă a mişcărilor active. Pacientul poate acuza slăbiciune apărută în abducție, flexie, rotație internă sau externă în funcție de tendonul afectat. Este prezentă şi durerea nocturnă deseori severă.

Examenul clinic relevă incapacitatea de a menține brațul în abducție în timpul mişcării de coborâre a brațului (testul drop-arm pozitiv).

Investigațiile paraclinice

Radiografia poate evidenția modificări chistice şi sclerotice la nivelul marii tuberozități humerale. În rupturile complete poate apărea subluxația superioară a capului humeral şi îngustarea spațiului subacromial (<6mm indică ruptura).

Artrografia simplă sau **cu dublu contrast** are o sensibilitate de 90% mai ales în rupturile complete.

Ultrasonografia evidențiază rupturile parțiale şi complete precum şi mărimea rupturii.

RMN evidențiază retracția tendinoasă, atrofia musculară şi degenerarea grăsoasă în muşchii manşetei rotatorilor elemente importante în stabilirea indicației operatorii.

Tratament

Ruptura manşetei rotatorilor trebuie tratată inițial conservator, similar tendinitei, cu excepția faptului că injectarea de glucocorticoizi nu este recomandată în primele 4-6 săptămâni de la ruptura acută.

Rupturile acute la pacienții tineri sau activi necesită tratament chirurgical precoce.

La pacienții vârstnici sau mai puțin activi se încearcă inițial tratamentul conservator, însă tratamentul chirurgical este recomandat în absența răspunsului la tratamentul conservator după 3 luni.

Rupturile cronice complete se tratează conservator. Persistența durerii este o indicație majoră de tratament chirurgical (11, 12).

Tendinita bicipitală

Se asociază frecvent cu tendinita manşetei rotatorilor sau cu instabilitatea gleno-humerală. Afectarea primară a tendonului este urmarea unei suprasolicitări (în anumite sporturi cum ar fi ridicarea de greutăți) sau a unui stres repetitiv asupra tendonului cum ar fi căratul prelungit.

Durerea este localizată pe fața anterioară a umărului deseori cu iradiere în muşchiul biceps, cu sensibilitate la palparea tendonului în şanțul bicipital. Durerea apare în timpul mişcării de ridicare a brațului deasupra capului mai ales cu umărul în extensie şi cotul în flexie (11).

Examenul clinic relevă manifestări ale sindromului de impingement sau ale instabilității gleno-humerale. Durerea apare la flexia cotului contra rezistenței, supinație sau extensia umărului, fiind descrise numeroase teste de provocare (ex.: testul Speed – provocarea durerii la nivelul bicepsului prin afectarea mișcării de flexie contra rezistență, cu cotul în extensie și antebrațul în supinație) (13).

Investigațiile paraclinice

Ultrasonografia evidențiază foarte bine tendonul şi acumularea peritendinoasă de lichid, fiind utilă pentru diagnosticul rupturilor parțiale sau totale sau al tendinitei, precum şi al subluxației tendonului (11).

Tratament:

Principiile de tratament constau în repaus, fizioterapie, AINS, laser-terapie.

Tratamentul conservator include exerciții de mobilizare, stretching şi tonifiere a musculaturii. În cazurile cronice este utilă injectarea de glucocorticoizi, ce poate fi făcută sub ghidaj ecografic cu precauție pentru a nu injecta direct în tendon.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile cronice care nu răspund la tratamentul conservator (10, 12).

Bursita subacromială

În majoritatea cazurilor, inflamația bursei face parte din sindromul de impingement şi coexistă cu tendinita manşonului rotatorilor. Bursita acută manifestată prin hemoragie şi edem poate fi secundară unui traumatism.

Tratamentul constă în repaus şi aplicații locale cu gheață după care se poate relua activitatea (11, 13).

Capsulita adezivă (umărul înghețat sau pericapsulita)

Capsulita umărului este o afecțiune caracterizată prin restricția dureroasă a mişcării în toate planurile, în absența modificărilor articulare degenerative.

Etiologia nu este cunoscută, dar există câteva condiții care se asociază cu capsulita: diabet zaharat, afecțiuni tiroidiene, hiperlipidemia, boli pulmonare cum ar fi tuberculoza sau carcinomul şi mai ales traumatismele umărului. Debutul sub 40 ani este rar, femeile fiind afectate mai frecvent decât bărbații.

Progresia bolii are trei faze**:**

- Faza dureroasă: debutul este insidios, cu durere la mobilizarea umărului iradiată mai ales la nivelul muşchiului trapez. Ulterior durerea devine nocturnă, trezind pacientul din somn.

- Faza adezivă: după câteva luni durerea devine mai puțin severă, nu mai apare în repaus sau în cursul nopții, dar persistă disconfortul şi durerea la finalul mişcării. Limitarea mişcărilor devine mai evidentă.
- Faza rezolutivă: durerea este mai puțin intensă, simptomul dominant este limitarea mişcărilor umărului.

Un indicator clinic util al prezenței capsulitei este durerea apărută la rotația externă pasivă a umărului.

Investigații paraclinice

Diagnosticul este de obicei clinic, puține anomalii fiind descoperite la investigațiile imagistice.

Radiografia este utilă pentru excluderea modificărilor artrozice avansate, tendinitei calcifiante sau neoplaziilor.

Artrografia evidențiază scăderea volumului capsulei articulare.

Scintigrafia osoasă evidențiază fixare crescută la nivelul umărului afectat.

Ultrasonografia evidențiază: tenosinovita bicepsului, restricția mişcărilor şi impingementul subacromial secundar retracției capsulare.

Tratament

În stadiile precoce tratamentul constă în combaterea durerii şi a restricțiilor mişcării.

- Analgezicele şi AINS combat durerea.
- Fizioterapia are rolul de a reduce inflamația şi de a combate spasmul muscular, pentru a permite mobilizarea precoce.
- Injectarea intraarticulară de corticosteroizi este utilizată frecvent, reducând durerea pe o perioadă de 3 luni dar nu are beneficii pe termen lung.
- Hidrodistensia capsulei articulare poate fi folosită împreună cu injectarea intraarticulară de corticosteroizi.
- Capsulotomia artroscopică este rezervată cazurilor rezistente la tratamentul conservator (10, 11, 12, 13).

Tendinita calcifiantă

Calcificarea este urmarea procesului degenerativ al tendoanelor manşonului rotatorilor (în special tendonul supraspinosului), secundară depunerii cristalelor de hidroxiapatită, fiind foarte rară înainte de 40 ani. Această afecțiune are trei faze evolutive:

- faza precalcifiantă care este în general asimptomatică;
- faza calcifiantă în care cristalele de calciu se depun periarticular şi formează depozite mari;
- faza postcalcifiantă în care după resorbția calciului, spațiul este înlocuit cu țesut de granulație.

Uneori depozitele se pot rupe în bursa subacromială, determinând inflamația acesteia.

Investigații paraclinice

Radiografia de umăr identifică şi localizează depozitele de calciu la nivelul unui anumit tendon (cel mai frecvent supraspinos).

Tratament

- Pacienții asimptomatici nu necesită tratament.
- La pacienții cu simptome cronice se recomandă tratamentul conservator (mobilizări şi exerciții de tonifiere, fizioterapie şi AINS). Injectarea de glucocorticoizi este indicată doar în cazurile de impingement sau în bursita subacromială.
- Tratamentul chirurgical este indicat în cazul eşecului tratamentului conservator sau persistența simptomelor de impingement (11, 12).

12.3.2. SINDROAMELE DUREROASE ALE COTULUI

Anatomia cotului include:

- articulațiile radio-humerală, cubito-humerală şi radio-cubitală proximală;
- capul radial, epicondilii lateral şi medial;
- şanțul nervului cubital;
- muşchii care traversează cotul şi bursa olecraniană.

Epicondilita laterală, epicondilita medială şi bursita olecreniană sunt cele mai frecvente leziuni periarticulare.

Bursita olecraniană

Poate fi clasificată în trei categorii:

- non-inflamatorie traumatică sau idiopatică;
- inflamatorie aseptică (în artropatiile cu microcristale, pacienți dializați, bolile inflamatorii sistemice - în special poliartrita reumatoidă);
- inflamatorie septică.

În bursita traumatică sau idiopatică durerea este localizată şi nu este declanşată de mişcarea pasivă sau contrarezistență. Când se ridică suspiciunea etiologiei inflamatorii sau infecțioase este recomandată aspirarea percutană a lichidului ce poate ameliora simptomatologia şi permite evaluarea lichidului atât macroscopic (culoare, turbiditate) cât şi microscopic (numărul de leucocite, colorația Gram) precum şi efectuarea culturilor pentru excluderea unei infecții. Este necesară şi examinarea în lumină polarizată pentru vizualizarea eventualelor cristale.

Tratamentul depinde de tipul bursitei, de aceea este importantă decelarea etiologiei prin anamneză, examen clinic şi aspirarea lichidului intrabursal.

În cazul bursitei infecțioase este necesară administrarea de antibiotice (12, 13).

Epicondilita laterală - „ cotul jucătorului de tenis ”

Este cea mai frecventă leziune a cotului. Majoritatea cazurilor sunt datorate leziunilor musculotendinoase ale extensorului comun al degetelor la inserția pe epicondilul lateral sau în apropiere de aceasta. Epicondilita laterală este rară înainte de vârsta de 30 ani.

Durerea este localizată la nivelului epicondilului lateral, dar poate iradia la nivelul antebrațului. Prehensiunea este afectată, ducând la limitarea activităților zilnice. Alt semn important este apariția durerii la dorsiflexia mâinii contrarezistență cu cotul în extensie.

Nu sunt necesare investigații paraclinice, dar radiografia cotului exclude afectarea articulară şi poate să releve calcificări ale țesuturilor moi în regiunea laterală. Electromiografia este utilă în excluderea unui sindrom de compresie nervoasă.

Tratament

Evoluția naturală a epicondilitei laterale constă în vindecare în 80% din cazuri după un an de la debut, astfel încât scopul tratamentului este de a obține o rezoluție precoce.

Repausul poate duce la remiterea simptomelor în unele cazuri, mai ales de la debutul simptomelor uneori fiind necesară folosirea unei orteze. AINS orale sau în aplicații locale sunt eficiente doar pe termen scurt.

Mai pot fi utilizate terapia cu ultrasunete sau laser terapia. Infiltrațiile locale cu glucocorticoizi sunt eficiente, producând un efect rapid. Infiltrația poate fi repetată după 2-4 săptămâni în caz de răspuns insuficient sau recădere.

Intervenția chirurgicală este indicată în cazul eşecul tratamentului conservator (12, 13, 14).

Epicondilita medială - „cotul jucătorului de golf”

Este mai rară decât epicondilita laterală, cauzată de leziunea la nivelul inserției flexorului comun profund al degetelor. Apare durerea şi sensibilitate la palparea epicondilului medial. Semnul cel mai constant este durerea declanşată de flexia mâinii contrarezistență cu cotul în extensie.

Tratamentul este acelaşi ca pentru epicondilita laterală (12, 13).

12.3.3. SINDROAMELE DUREROASE ALE PUMNULUI ŞI MÂINII

Durerea şi pierderea mobilității la nivelul pumnului şi mâinii se poate datora leziunilor la nivelul articulațiilor, țesuturilor periarticulare sau structurilor neurovasculare, sau pot fi iradiate de la nivelul coloanei cervicale, umărului sau cotului. Tendoanele care traversează pumnul, conferă stabilitate şi mobilitate mâinii.

Tenosinovita de Quervain

Sindromul de Quervain reprezintă tenosinovita primului compartiment dorsal al pumnului care cuprinde următoarele tendoane: lung abductor al policelui şi scurtul extensor al policelui. Este foarte frecvent la femeile între 30 şi 50 ani, şi poate fi asociat cu poliartrita reumatoidă, artropatia psoriazică şi alte artropatii inflamatorii, traumatisme locale, sarcina, sau perioada postpartum. Mişcările repetitive care implică flexia activă a policelui în timpul deviației radiale sau ulnare a mâinii pot duce la inflamația, îngroşarea şi ulterior stenoza tecii tendinoase. Clinic determină durere la baza policelui și poate asocia tumefacție, sensibilitate şi crepitații localizate la 1-2cm proximal de stiloida radială.

Testul Finkelstein constă în: flexia policelui în palmă urmată de flexia degetelor și efectuarea deviației cubitale pasivă. Apariția durerii sugerează manevra Finkelstein pozitivă ce susține diagnosticul.

Tratamentul pacienților constă în: repaus, eventual utilizarea unei orteze şi administrarea de AINS. La pacienții cu simptome mai severe sau persistente, se poate utiliza infiltrația cu glucocorticoizi.

Dacă tratamentul conservator eşuează este indicată intervenția chirurgicală cu decompresia primului compartiment dorsal, cu sau fără tenosinoviectomie (13, 15, 16).

Tenosinovita flexorilor degetelor și a policelui (Degetul/policele "în resort")- Tenosinovita stenozantă a degetelor

Degetul "în resort" este cea mai frecventă cauză de durere şi dizabilitate la nivelul mâinii şi este întâlnit mai frecvent la pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, artroză, diabet, gută, după activități de suprasolicitare a mâinii. Afectează tendoanele flexorilor degetelor II-V și flexorul lung al policelui.

Se produce o tenosinovită ce duce la fibroză şi constricția primului inel fibros care acoperă articulația metacarpo-falangiană, fiind afectată alunecarea tendonului determinând durere și blocarea degetului în flexie mai ales dimineața; la mobilizare se pot auzi crepitații.

Tratamentul constă în evitarea suprasolicitărilor, aplicații locale calde, mobilizări uşoare şi tratament antiinflamator. Ortezele care mențin în extensie degetul afectat în timpul nopții previn blocarea matinală a acestuia (12, 15).

Chisturile sinoviale ale pumnului şi mâinii

Chisturile sinoviale sunt formațiuni nodulare situate în apropiere de capsula articulară, tendoane sau teci tendinoase. Sunt cele mai frecvente tumori ale țesuturilor moi ale mâinii, fiind frecvente la femeile între 20 şi 30 ani. Sunt tapetate cu țesut sinovial şi conțin un lichid gelatinos, frecvent localizate pe fața dorsală a mâinii.

De obicei sunt asimptomatice, dar pot cauza durere la unele mişcări care implică extensia pumnului. Necesită tratament doar în cazurile în care creează disconfort (15).

Sindromul de canal carpian

Se manifestă prin parestezii, arsuri sau amorțeli la nivelul feței palmare a primelor trei degete. Sunt frecvente durerile nocturne şi tulburările de somn.

Sindromul de canal carpian este de obicei idiopatic, legat de vârstă. Acesta este cauzat de presiunea crescută exercitată asupra nervului median în traiectul său prin canalul carpian în care se găsesc şi cele 9 tendoane ale flexorilor degetelor. Orice edem local cauzat de tenosinovită, traumatism sau artrită poate duce la compresiunea nervului.

Condițiile asociate cu sindromul de canal carpian sunt: sarcina, suprasolicitarea fizică, hipotiroidia, acromegalia, artritele inflamatorii (poliartrita reumatoidă) şi diabetul zaharat.

Examenul clinic evidențiază scăderea sensibilității în teritoriul nervului median, iar în stadiile tardive se constată hipotonia musculaturii tenare. Este importantă testarea muşchiului scurt abductor al policelui prin abducția contrarezistență.

Testele de provocare a simptomatologiei includ:

- **testul Tinel**: percuția nervului median la nivelul ligamentului transvers al carpului (în dreptul canalului carpian) declanşează parestezii distale pe teritoriul nervului;
- **testul Phalen**: apariția simptomelor prin menținerea flexiei pumnului timp de 60 de secunde);

Tratamentul include evitarea suprasolicitărilor, orteze nocturne, AINS, infiltrații cu glucocorticoizi. Tratamentul chirurgical constă în decompresia canalului carpian cu tenosinoviectomie (12, 15).

Boala Dupuytren

Boala sau contractura Dupuytren este o afecțiune ereditară nedureroasă în care se produce îngroşarea marcată a aponevrozei palmare. Nu este cunoscută cauza contracturii şi nici un tratament eficient.

Bărbații sunt afectați de 7 ori mai frecvent decât femeile, mai ales cei peste 40 de ani. S-a observat asocierea cu fumatul, consumul de alcool, afecțiuni vasculare, epilepsie şi diabet.

Tratamentul în cazurile uşoare constă în căldură locală, stretching şi utilizarea de mănuşi de protecție. La pacienții cu forme dureroase se pot practica infiltrații intralezionale cu corticoizi. Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile cu deformări sau afectare funcțională (15).

12.3.4. SINDROAMELE DUREROASE ALE ȘOLDULUI

Deşi destul de frecvente sindroamele dureroase ale șoldului sunt mai puțin bine definite şi nediagnosticate.

Bursita trohanteriană

Este cea mai frecventă cauză de durere a şoldului. Pacienții se prezintă cu dureri intense pe fața laterală a şoldului şi coapsei, agravată de mişcare şi însoțită de mers şchiopătat. Durerea diminuă în repaus, deşi poate să prezinte exacerbări nocturne, mai ales în decubitul lateral de partea afectată.

Examenul clinic evidențiază durere la palparea trohanteriană. Abducția si rotația externă a şoldului contrarezistenței poate accentua durerea. Mobilitatea şoldului este de obicei normală, dar în cazurile severe poate fi limitată de durere.

Radiografia poate releva neregularități uşoare ale marelui trohanter sau calcificări ale bursei peritrohanteriene.

Tratamentul include repaus, kinetoterapie pentru întărirea abductorului şi benzii ilio-tibiale, AINS, infiltrații cu corticosteroid cu acțiune lungă (17, 18).

Bursita de ilio-psoas

Bursa iliopsoasului comunică cu articulația coxo-femurală în 15% din cazuri. Se poate asocia cu: artroza, poliartrita reumatoidă, osteonecroza şi artrita septică a şoldului.

Pacienții prezintă durere inghinală sau parestezii datorate compresiunii nervului femural.

Tomografia computerizată este metoda de elecție pentru diagnosticarea bursitei de ilio-psoas.

Tratamentul cel mai eficient îl constituie infiltrațiile cu corticosteroizi. Simptomele pot persista după tratamentul conservator cu terapie fizicală şi AINS, caz în care este indicat tratamentul chirurgical cu bursectomie (17).

Bursita ischio-gluteală

Este mai frecventă la pacienții a căror activitate implică menținerea poziției şezânde timp îndelungat pe suprafețe dure, în special la persoanele subponderale, fiind de altfel supranumit "*weaver's bottom*".

Pacienții acuză dureri intense la nivelul ischionului, agravate de poziția şezând sau decubit. Este frecventă durerea locală la palparea tuberozității ischiatice.

Tratamentul constă în folosirea unei perne. Injectarea locală de corticosteroid poate fi utilizată în cazurile refractare, cu evitarea nervului sciatic care trece lateral de bursă (13, 17).

12.3.5. SINDROAMELE DUREROASE ALE GENUNCHIULUI

Stabilitatea genunchiului este dată de congruența suprafețelor articulare, patru ligamente principale (ligamentele încrucişate anterior şi posterior, ligamentele colaterale intern şi extern), meniscurile intern şi extern şi musculatura adiacentă (în special cvadricepsul) care conferă stabilitatea statică şi dinamică a articulației.

În jurul genunchiului există mai multe burse situate în locurile de contact ale țesuturilor moi cu proeminențele osoase sau între planurile fasciale. Inflamația se poate produce în orice bursă, producându-se edem ce poate mima epanşamentul intraarticular (18, 19).

Bursita prepatelară

Este cea mai frecventă bursită a genunchiului ("*housemaid's knee*"). Cauzele pot fi traumatismele, traumatisme minime repetate precum activități ce presupun statul prelungit în genunchi. Alte cauze pot fi infecțiile sau bolile prin depozite de cristale.

Simptomele includ eritem al feței anterioare a genunchiului, edem şi durere deasupra rotulei. Limitarea mobilității este mai puțin evidentă decât în artrita de genunchi.

Diagnosticul diferențial se face pe baza analizei lichidului intrabursal şi analizele ulterioare în coloraţia Gram, cultură, celularitate şi microscopie pentru cristale.

Bursita traumatică se tratează prin aspirarea lichidului şi injectarea intrabursală de corticosteroizi, repaus şi evitarea îngenuncherii. Bursita prin depunerea de microcristale răspunde la administrarea de AINS. Bursita septică se tratează prin repaus, aspirarea repetată şi antibioterapie parenterală şi ulterior orală (13, 19).

Bursita anserină

Este mai frecventă la femeile în vârstă, supraponderale în special cu gonartroză. Se manifestă prin durere în regiunea medială a genunchiului, cu circa 5 cm mai jos de interliniul articular.

Durerea se exacerbează la urcatul scărilor şi palparea „labei de gâscă" (tendoanele muşchilor croitor, drept intern şi semitendinos). Tratamentul constă în infiltrații locale cu corticosteroizi, repaus, exerciții de stretching pentru cvadriceps şi adductori (12, 13).

Tendinita patelară

Tendinita patelară este un sindrom de suprasolicitare care apare la sportivi (mişcări repetitive de alergare şi sărit). Supranumit şi "*jumper's knee*" este rezultatul microrupturilor cumulative ale tendonului patelar, mai ales la

inserția acestuia pe polul inferior al rotulei. Se manifestă prin dureri la polul inferior al rotulei exacerbate de mişcarea de flexie a genunchiului.

Tratamentul constă în repaus, orteze, exerciții pentru tonifierea cvadricepsului şi AINS. Este contraindicată administrarea de corticoizi local datorită riscului de ruptură a tendonului (12).

Leziunile ligamentului colateral intern

Ligamentul colateral intern este lezat de mişcările care presupun un valgus forțat asociat cu rotația externă a tibiei.

Tratamentul este conservator constând în imobilizare timp de câteva săptămâni urmată de kinetoterapie progresivă. **Sindromul Pellegrini-Stieda** este o sechelă cronică a lezării ligamentului colateral intern, care se manifestă prin dureri persistente la nivelul inserției femurale a acestuia, datorate calcificărilor locale. Tratamentul constă în repaus şi AINS de obicei având caracter autolimitat (12, 19).

Leziunile ligamentului colateral extern

Ruptura ligamentului colateral extern este asociată de obicei cu lezarea ligamentului posterolateral complex (capsula laterală, ligamentul arcuat, tendonul popliteu). Ligamentul se rupe de obicei la inserția sa pe peroneu sau se asociază cu avulsia stiloidei peroneale. Se poate asocia cu paralizia nervului peroneal, necesitând evaluarea sensibilității şi funcției motorii.

Deoarece ruptura acestui ligament duce la o afectare importantă a funcționalității, tratamentul chirurgical este de elecție (19).

Chistul popliteu (chistul Baker)

Durerea în regiunea posterioară a genunchiului este frecvent cauzată de chistul Baker sau popliteu. Acesta derivă din comunicarea dintre cavitatea articulară şi bursa gastrocnemiană-semimembranoasă (prin mecanism de supapă). Odată cu înaintarea în vârstă degenerarea şi pierderea elasticității capsulei articulare şi creşterea presiunii intracapsulare datorită efuziunilor persistente care însoțesc gonartroza duc la formarea chistului popliteu. Alte cauze sunt poliartrita reumatoidă, traumatismele.

Pacienții acuză dureri pe fața posterioară a genunchiului, însoțite de o masă palpabilă în spațiul popliteu, în contextul unui epanşament intraarticular. Ruptura chistului trebuie diferențiată de tromboza venoasă profundă prin examen ecografic.

Tratamentul include aspirarea lichidului articular şi injectarea de corticosteroid cu reducerea volumului de lichid. Sinoviectomia artroscopică cu ablația comunicării între chist şi articulație este indicată în cazul chisturilor dureroase care nu au răspuns la tratamentul conservator (12, 13, 19).

12.3.6. SINDROAMELE DUREROASE ALE GLEZNEI ŞI PICIORULUI

Durerea la nivelul gleznei şi piciorului poate fi cauzată de afecțiuni ale oaselor şi articulațiilor, țesuturilor moi periarticulare (pielea şi țesutul celular subcutanat, fascia plantară, tecile tendinoase, bursele), structuri nervoase şi vasculare sau pot fi iradiate de la nivelul coloanei sau rădăcinilor nervoase (19).

Bursita retrocalcaneeană (sau achilliană)

Este localizată între calcaneu şi tendonul lui Achille, fiind de obicei asociată cu tendinita achilliană. Inflamația acesteia se manifestă prin durere în regiunea posterioară a călcâiului, exacerbată de dorsiflexia piciorului şi edem local.

Poate fi cauzată de boli inflamatorii (poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita reactivă) sau traumatisme. Tratamentul include repaus, infiltrații locale cu glucocorticoizi, AINS (13, 20).

Fasciita plantară

Este o cauză frecventă de dureri la nivelul călcâiului, survenind în urma unor microtraumatisme repetitive ale fasciei plantare sau în cadrul spondiloartritelor. Pacientul descrie dureri la nivel plantar care de obicei sunt mai accentuate dimineața la primii paşi. Tratamentul constă în talonete, AINS, orteză nocturnă care menține piciorul în poziție plantigradă (12, 13, 20).

Tendinita achilliană

Patologia tendonului lui Achille se manifestă prin dureri la nivelul calcaneului şi feței posterioare a gleznei, accentuate de dorsiflexie. Etiologia cuprinde: purtarea de încălțăminte incomodă, spondiloartrite, poliartrita reumatoidă.

În evoluție poate apărea ruptura spontană parțială sau totală. Radiografiile relevă calcificări pe traiectul tendonului şi formarea de osteofite pe fața posterioară a calcaneului.

Tratamentul include imobilizare în uşoară flexie plantară şi AINS. După ameliorarea simptomelor se poate relua progresiv activitatea fizică sub protecția unor orteze. Kinetoterapia are rol în menținerea mobilității şi tonusului muscular (12, 13).

Tendinita tibială posterioară

Provoacă durere localizată posterior de maleola internă. Etiologia poate fi inflamatorie (poliartrită reumatoidă, spondiloartrite), traumatisme. Durerea apare la efectuarea inversiei contrarezistență sau la eversia pasivă.

Tratamentul constă în: repaus, AINS, infiltrații cu cortizon, imobilizare (12).

Tenosinovita peronieră

Tendoanele peroniere sunt localizate posterior de peroneu şi pot fi sediul unei tendinopatii şi tenosinovite, manifestate prin durere la nivelul maleolei laterale. Instabilitatea acestor tendoane poate cauza disconfort prin alunecarea lor din şanțul peronier. Cu timpul acest fenomen duce la modificări degenerative şi ruptură. Imposibilitatea de a efectua eversia completă indică prezența unei rupturi. Ruptura cronică duce la deformarea în var a piciorului şi gleznei. Tratamentul include repaus, AINS, infiltrații cortizonice, imobilizare pe atelă (20).

Sindromul de tunel tarsian

Constă în compresia nervului tibial posterior în retinaculul flexorilor, postero-inferior de maleola internă.

Pacientul acuză dureri sub formă de arsuri şi parestezii la nivelul halucelui, zonei plantare, talonului. Durerile sunt nocturne, şi pot iradia pe fața posterioară a gambei. Durerile se pot ameliora la mers. Frecvent există durere la palparea nervului, posterior de maleola internă unde poate exista şi o tumefacție fusiformă.

Semnul Tinel (percuția posterior de maleola internă determină apariția simptomelor) poate fi pozitiv și pot exista şi semne vasomotorii, deficit motor al dorsiflexiei halucelui şi a muşchilor intrinseci ai piciorului.

Tratamentul include infiltrații locale cu glucocorticoizi, AINS, orteze, însă fără eficiență semnificativă. Tratamentul chirurgical cu decompresia canalului tarsian dă rezultate foarte bune (12, 20, 21).

Bibliografie selectivă:

1. Speed C., Shenker N., van Der Windt D. Regional musculoskeletal pain syndromes. In: Bijlsma J. Editor. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. 1st Ed. BMJ Publishing Group Ltd. 2009, 493- 508.
2. Wolfe F., Rasker J. Fibromyalgia. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 733-751.
3. Bojincă V. Fibromialgia și sindromul miofascial. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 576-582.
4. Clauw D. Fibromyalgia and related syndrome. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 769-782.
5. Malyak M. Fibromyalgia. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 428-440.
6. Gorodkin R., Herrick A. Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy). In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 797-804.

7. Schwartzman R. The autonomic nervous system and pain. Handbook Clin Neurol 2000, 75, 309-347.
8. Littlejohn G. Complex Regional Pain Syndrome. In: Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 509-513.
9. Bojincă V. Distrofia simpatico reflexă- Sindromul dureros regional complex (CRPS I). In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 570-575.
10. Martin S., Thornhill T. Shoulder Pain. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 639-664.
11. Dalton S. The shoulder. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 683-699.
12. Bojincă V. Reumatismul abarticular. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 558-570.
13. Vogelgesang S. Regional musculoskeletal disorders. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 440-448.
14. Chard M. The elbow. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 701-709.
15. Swigart C. Hand and Wrist Pain. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 708-720.
16. Dyer G., Earp B., Blazar P., Simmons B.The wrist and hand.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 711-717.
17. Görtz S., Fricka K., Bugbee W. The hip.In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 718-728.
18. Huddleston J., Goodman S.Hip and Knee Pain. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 683-699.
19. Shi L., Wright J. The knee. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 729-747.
20. Allen P., Schon L.The ankle and foot. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th vol 2Ed. Mosby Elservier, 2010, 749-761.
21. Price M., Chiodo C. Foot and Ankle Pain. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 700- 707.

13 PATOLOGIA DISCALĂ A COLOANEI VERTEBRALE

13.1. Noțiuni de anatomie a coloanei vertebrale

Coloana vertebrală reprezintă segmentul scheletal ce deține principalul rol în locomoție și menținerea stațiunii bipede (ax de susținere a corpului). Prin suprapunerea celor 33-34 de vertebre ia naștere rahisul cu rol în protecția măduvei spinării. Coloana vertebrală prezintă 3 curburi fiziologice (lordoza cervicală, cifoza toracală, lordoza lombară) ce asigură stabilitatea corpului în ortostatism (1).

Coloana vertebrală cuprinde 5 segmente anatomice:

- *Cervical*: format din 7 vertebre (C1-C7);
- *Dorsal/toracal:* format din 12 vertebre (T1-T12);
- *Lombar*: alcătuit din 5 vertebre (L1-L5);
- *Sacral*: conține 5 vertebre (S1-S5), dând naștere osului sacru;
- *Coccigian*: format din 4-5 vertebre unite sub denumirea de coccis (1).

Vertebrele ce alcătuiesc coloana cervico-dorso-lombară sunt denumite vertebre adevărate, iar vertebrele false formează prin sudarea lor osul sacru și coccisul.

O vertebră adevărată este alcătuită din componente comune: corpul vertebral, arcul vertebral, pediculii arcului vertebral și gaura vertebrală, dar și elemente specifice (în funcție de segmentul vertebral) (1).

Discurile intervertebrale reprezintă structura de legătura între 2 vertebre adiacente, care alături de ligamentele longitudinale (anterior și posterior), ligamentele inter și supraspinoase, articulațiile interapofizare, disco-vertebrale și musculatura paravertebrală asigură mobilitatea și stabilitatea coloanei vertebrale (2, 3).

Discul intervertebral are o structură fibrocartilaginoasă și este alcătuit din:

- *inel fibros* ce conține fibre de colagen de tip I care dau forma discului şi care îl fac rezistent la întindere, dispus extern;
- *nucleu pulpos* este format din colagen de tip II şi proteoglicani care, este situat central și are rezistență la compresiune. O dată cu înaintarea în vârstă are loc deshidratarea discului, contribuind la scăderea în înălțime a vârstnicului (2, 4).

Degenerarea discului intervertebral determină apariția de fisuri la nivelul inelului fibros și apariția fibrozei nucleului pulpos.

Anatomia coloanei vertebrale cervicale

Coloana cervicală este formată din 7 vertebre (C1-C7). Anatomia vertebrei C1 (*atlas*) şi a vertebrei C2 (*axis*) este unică.

Atlasul are formă de inel cu arc anterior și posterior și două mase laterale, fără corp vertebral. Fața superioară a maselor laterale se articulează cu craniul prin condilii occipitali formând articulația atlantooccipitală. Această articulație este responsabilă de aproximativ 50% din flexia și extensia totală a coloanei cervicale.

Axisul este format din 2 lamine, un proces spinos, 2 mase laterale, un corp vertebral și procesul odontoid care se articulează cu partea posterioară a arcului anterior a atlasului, având ca stabilizator principal ligamentul transvers. Articulația atlantoaxoidiană oferă 50% din mișcările de rotație ale coloanei cervicale.

Vertebrele de la C3 la C7 au toate anatomie similară, prezentând un corp vertebral, doi pediculi, două mase laterale, două apofize transverse, două lamine şi o apofiză spinoasă. Apofiza spinoasă şi transversă se proiectează în afară oferind zone de inserție pentru ligamente şi muşchi. Apofizele spinoase ale vertebrelor C3-C6 sunt bifide. Apofiza spinoasă a vertebrei C7 este voluminoasă și proeminentă, fiind reperată cu ușurință (5).

Anatomia coloanei vertebrale dorsale

Coloana dorsală diferă ca formă şi funcționalitate de coloana cervicală şi lombară; acest segment al coloanei oferă stabilitate, dar prezintă mobilitate mai redusă, astfel la acest nivel sunt întâlnite mai rar modificări. Coloana dorsală este formată din 12 vertebre de la T1 la T12, care se articulează cu coastele. Fiecare vertebră este conectată cu o coastă pe ambele părți, iar acestea se articulează la rândul lor cu sternul, formând cutia toracică ce oferă protecție organelor vitale (cord, plămân, ficat).

Anatomia coloanei vertebrale lombare

Coloana lombară este formată din 5 vertebre L1-L5, având un rol important în protejarea măduvei spinării și rădăcinilor nervoase. Vertebra lombară cuprinde următoarele elemente:

- corpul vertebral ce oferă rezistență;
- arcul vertebral cu rol de a proteja structurile nervoase;
- apofizele spinoase și transverse.

Hernia de disc reprezintă fisurarea inelului fibros al discului ceea ce permite deplasarea gradată a nucleului pulpos spre canalul vertebral, determinând compresiune pe rădăcinile nervoase.

Corpurile vertebrale și discurile intervertebrale sunt conectate între ele anterior prin ligamentul longitudinal anterior (mai puternic) și posterior prin ligamentul longitudinal posterior (mai subțire, fapt ce explică apariția herniilor de disc la acest nivel).

13.2. Epidemiologia herniei de disc

Patologia coloanei vertebrale reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni musculo-scheletale interesând toate categoriile de vârstă. Aproximativ 60-70% dintre persoane vor prezenta cel puțin un episod dureros lombar în cursul vieții, afectând în mod egal ambele sexe.

S-a estimat faptul ca 5-10% din pacienții cu durere lombară joasă au hernie de disc (5, 6, 7).

Referitor la modul de apariție a herniei de disc există o serie de **factori de risc** cu rol predispozant cum sunt suprasolicitările fizice, traumatismele, pozițiile vicioase.

13.3. Clasificarea și fazele herniei de disc

Hernia de disc apare prin prolabarea nucleului pulpos prin fisurile inelului fibros ale discului degenerat spre ligamentul longitudinal posterior astfel: *protruzia nucleului pulpos* spre ligamentul longitudinal posterior cu păstrarea integrității acestuia sau *prolapsul discal* (hernierea propriu-zisă) secundar migrării fragmentelor de nucleu pulpos până la nivelul ligamentul longitudinal posterior cu ruperea acestuia. Din punct de vedere al topografiei (analizând discul pe secțiune transversală), hernia discală poate fi posterolaterală, posteromediană sau foraminală, rar poate fi și centrală.

În funcție de modul de producere a herniei de disc, în raport cu ligamentul longitudinal posterior, se pot întâlni următoarele situații:

- hernia *directă* (ligamentul longitudinal posterior rămâne intact, iar fragmentul din nucleul pulpos rămâne la nivelul discului);
- hernia de disc *subligamentară* (ligamentul longitudinal posterior rămâne intact, fragmentul din nucleu poate *migra* pe sub ligamentul intact);
- hernia *transligametară* sau exteriorizată (ligamentul longitudinal posterior se rupe și are loc extruzia nucleului pulpos ce poate rămâne în contact cu discul din care provine);
- hernia de disc *liberă* (fragmentele herniate pierd legătura cu discul căruia îi aparțin și pot migra în canalul lombar) (4, 8, 9).

13.4. Tablou clinic

Coloana lombară

Cea mai frecventă localizare a herniei de disc este la nivelul coloanei lombare joase.

Lombalgia este definită ca durere apărută în regiunea lombară, de obicei în urma unei suprasolicitări fizice, fără iradiere sistematizată în

membrele inferioare pe traiect nervos. În funcție de durată lombalgia poate fi: acută și cronică.

Lombalgia acută: este definită ca un episod de durere lombară joasă cu durata sub 3 luni. Cel mai frecvent durerea de coloană lombară se instalează brusc, de obicei în urma unei suprasolicitări fizice având caracter mecanic, fără iradiere la nivelul membrelor inferioare (nu afectează rădăcinile nervoase), episodul mai poartă denumirea și de ***lumbago.*** Episodul de lumbago poate avea drept substrat leziuni ale: tendoanelor, ligamentelor, discurilor intervertebrale, articulațiilor fațetare și mușchilor.

Clinic se remarcă: contractura musculaturii paravertebrale, rectitudinea segmentului vertebral lombar și limitarea mobilității la acest nivel. Prognosticul este foarte bun, la 90% din pacienți simptomatologia se remite în maxim 8 săptămâni.

Lombalgia cronică: este durerea lombară joasă cu durata peste 3 luni. În această etapă pacienții prezintă episoade de durere lombară joasă recurentă ce poate iradia în fesă sau în porțiunea superioară a coapsei (4).

Principalele cauze care pot determina durere lombară joasă sunt:

- Mecanice: afectare degenerativă (artroza articulațiilor interapofizare), afectarea discului intervertebral, spondilolistezisul, fractura, stenoza de canal lombar;
- Inflamatorii: spondilita anchilozantă;
- Infiltrative: neoplazii, infecții (discită, abces, osteomielită);
- Durere referată: patologia viscerelor abdominale, anevrismul de aortă abdominală (10).

Există o serie de semne și simptome ce pot indica prezența unei etiologii severe a durerii lombare joase numite semne de alarmă (red flags) prezentate în tabelul 13.1 (11).

Tabel 13.1. *Principalele semne de alarmă ale durerii lombare joase*

Simptome	Cauze potențiale
Durere nocturnă	Tumoră, Infecții
Scădere ponderală recentă	Neoplazii
Leziune litică evidențiată imagistic	Neoplazie/ Infecție
Incontinență urinară sau fecală	Sindrom de coadă de cal
Durere progresivă, severă	Neoplazii/ Infecții
Durere fără ameliorare în repaus	Neoplazie

Lombosciatica

Durerea lombară care iradiază la nivelul membrului inferior pe traiectul sciaticului caracterizează ***lombosciatica***. Episoadele de lombosciatică cel mai frecvent apar ca urmare a degenerării discului vertebral, principalele cauze sunt cele mecanice, coloana lombară fiind segmentul vertebral cel mai suprasolicitat. Hernia de disc determină durere acută, intensă, accentuată de mişcare, tuse, strănut, efort de defecație şi este calmată de repaus.

Lombosciatica de tip L5 (radiculopatia L5)

Entitate clinică ce se caracterizează prin durere ce iradiază în membrul inferior pe traiectul rădăcinii L5, cel mai frecvent datorită unei hernii de disc la nivel L4-L5 ce determină compresiunea radiculară.

Se manifestă prin durere lombară iradiată fesier, pe fața posteroexternă a coapsei, fața anteroexternă a gambei, maleolă externă sau premaleolar, fața dorsală a piciorului, haluce sau primele 2-3 degete; este însoțită de tulburări de sensibilitate (hipoestezie, hiperestezie sau anestezie) pe fața externă a gambei, fața dorsală a piciorului şi haluce. Pot să apară dificultăți la mersul pe călcâie și la efectuarea flexiei dorsale a piciorului datorită afectării muşchiului extensor al halucelui şi scurt extensor al degetelor. Nu se asociază modificări ale reflexelor osteo-tendinoase (ROT).

Lombosciatica de tip S1 (radiculopatia S1)

Hernia de disc L5-S1 poate determina compresiunea rădăcinii S1 rezultând durere și parestezii cu topografie specifică pe teritoriul inervat de rădăcina S1.

Clinic se manifestă prin dureri lombare iradiate la nivelul fesei, pe fața posterioară a coapsei și gambei, tendonul lui Achille, călcâi, marginea externă a piciorului până la nivelul degetelor 4-5. Tulburările de sensibilitate apar la nivelul plantei şi degetelor 4-5. Reflexul achillian este diminuat sau abolit. Mersul pe vârfuri este dificil, precum şi flexia plantară datorită afectării muşchilor gastrocnemieni şi a celor care realizează eversia piciorului (3, 4, 11, 12).

Nevralgia de crural

Interesarea discului L3-L4 și L2-L3 poate determina apariția **nevralgiei de crural**, cu diminuarea reflexului rotulian și manevra Lasègue inversat pozitivă. **Comprimarea rădăcinii nervoase L4** se caracterizează prin durere ce iradiază pe fața externă a şoldului, fața anteroexternă a coapsei, fața anterioară a genunchiului, anterointernă a gambei, scăderea forței musculare şi hipotrofia cvadricepsului. Se observă reducerea reflexului rotulian. **Comprimarea rădăcinii nervoase L3** se manifestă prin dureri lombare cu iradiere în regiunea anteroexternă a şoldului, pe fața anterioară a coapsei şi genunchiului; tulburări de sensibilitate la acelaşi nivel; hipotrofia cvadricepsului; reflexul rotulian poate fi diminuat și manevra Lasègue inversat pozitivă (3, 8).

Nevralgia femuro-cutatanată (Meralgia parestezică) este rar întâlnită, apare în cazul afectării **rădăcinii L2** și se caracterizează prin durere, parestezii și tulburări de sensibilitate cutanată în regiunea supero-externă a coapsei - (distribuția fiind "în paletă de tenis", coada paletei îndreptată spre trohanter) (3, 8).

Examenul clinic al coloanei lombare cuprinde inspecția, palparea, percuția, și mobilitatea segmentului lombar. Examenul clinic obiectivează în cazul suferințelor la acest nivel prezența sindromului vertebral static și

dinamic, iar în cazul iritării rădăcinii nervoase elemente ale sindromului radicular.

Sindromul vertebral evidențiază:

- redresarea lordozei lombare, contractura musculară paravertebrală lombară, scolioza lombară antalgică, cifoza toracală compensatorie, mersul cu tendință la anteflexie cu sprijin pe membrul inferior sănătos;
- durere la palparea și percuția apofizelor spinoase lombare;
- limitarea mobilității:
    - anteflexia apreciată prin măsurarea **indicelui deget-sol** (cu creşterea progresivă a distanței) și **testul Schober**: se identifică spinele iliace postero-superioare, iar la nivelul coloanei lombare se notează două puncte: unul la nivelul liniei orizontale ce unește cele două spine (ce corespunde apofizei spinoase L5) şi un punct cu 10 cm mai sus; după efectuarea unei anteflexii maximale lombare, normal distanța trebuie sa crească peste 5 cm;
    - lateroflexia (5, 6).

Sindromul radicular cuprinde:

- Semnul „soneriei": palparea la 2 centimetri paravertebral în dreptul discului interesat provoacă durere vie, care iradiază pe traiectul nervului;
- Durere la presiunea punctelor Valleix situate la nivel lombar, fesier, spațiul popliteu și de-a lungul tendonului lui Achille;
- Manevrele de elongație ale sciaticului:
    - Semnul Lasègue: este pozitiv atunci când la efectuarea flexiei pasive a membrului inferior pe abdomen (cu genunchiul extins) apare durere iradiată de la nivelul coloanei lombare pe traiectul radicular interesat, la diverse unghiuri sub 90°. Lasègue pozitiv sub 45° indică o protruzie discală importantă.
    - Semnul Lasègue controlateral pozitiv efectuat prin flexia pe abdomen a membrului inferior neafectat, exacerbează durerea în membrul inferior afectat, reprezentând expresia herniilor voluminoase ce depășesc linia mediană;
    - Semnul Bragard este pozitiv când la efectuarea flexiei membrului inferior extins și dorsiflexia piciorului durerea se exacerbează.
    - Semnul Bonnet: pozitiv când la efectuarea triplei flexii a membrului inferior pe abdomen (a gambei pe coapsă și a coapsei pe abdomen) și abducție sau adducție, apare durere iradiată de la nivelul coloanei lombare pe traiectul radicular (5, 6).

- Manevra de elongație a nervului crural:
    - Semnul Lasègue inversat se efectuează cu pacientul în decubit ventral, se realizează flexia gambei pe coapsă; manevra este pozitivă atunci când apare durere pe fața anterioară a coapsei la ridicarea acesteia de pe planul patului.
- Tulburările de sensibilitate, modificările motorii și ale reflexelor osteotendinoase (ROT) diferă în funcție de teritoriul rădăcinii afectate:
    - Pacienții prezintă parestezii, hiperestezie, hipoestezie sau anestezie la nivelul dermatoamelor în funcție de afectarea radiculară.
    - Deficitul motor este obiectivat prin scăderea forței musculare, prezența hipotrofiilor sau amiotrofiilor caracteristice secundare leziunii radiculare.
    - Tulburări ale reflexelor osteotendinoase (reflexul rotulian este diminuat sau abolit în cazul afectării discale L2-L3, L3-L4, iar reflexul achillian în hernia de disc L5-S1) (8).

Coloana dorsală

Localizarea herniei de disc la nivelul segmentului vertebral dorsal este mai rar întâlnită. Se manifestă clinic prin dorsalgie acută, dorsalgie cronică și nevralgie intercostală.

Cele mai frecvente cauze ce pot determina durere dorsală cronică sunt reprezentate de afectarea musculară şi disfuncția articulară degenerativă (spondiloza), tulburări de statică (scolioza). Alte cauze de dorsalgie: degenerarea discului şi hernia de disc frecvent determinată de traumatisme (căderi sau practicarea unor sporturi), tasările vertebrale la acest nivel întâlnite în osteoporoză, infecțiile sau neoplaziile.

Prezența unei **dorsalgii cronice** care poate asocia **nevralgie intercostală** poate fi secundară unei:

- *hernii de disc posttraumatice* (durerea dorsală şi intercostală fiind însoțită și de semne de iritație medulară);
- *osteoporoza postmenopauză* (prezența unei dorsalgii persistente, uneori însoțite de iradiere intercostală la o femeie aflată la menopauză poate fi în contextul unei tasări vertebrale, în acest sens fiind necesare explorări imagistice, radiografie de coloană dorso-lombară pentru evidențierea modificărilor vertebrale, RMN, DXA);
- *alte cauze* ce pot determina dorsalgie și nevralgie intercostală sunt: *neoplaziile* (mielom multiplu, metastaze vertebrale, hemopatii maligne), *tumori medulare și radiculare* (neurinoame, meningioame medulare); *infecții* (spondilodiscitele stafilococice sau tuberculoase - morb Pott, Zona Zoster intercostală);

- *sechele ale bolii Scheuermann* în cazul dorsalgiei cronice persistente la tânăr ce prezintă cifoză dorsală. Diagnosticul este confirmat de aspectele radiologice: cifoză, îngustarea spațiilor intervertebrale prin diminuarea înălțimii discului, hernii intraspongioase (nodulii Schmorl) (13).

Examenul clinic al coloanei dorsale urmărește:

- la inspecție se poate observa prezența scoliozei, a cifozării segmentului dorsal ce determină tulburări de statică;
- palparea și percuția apofizelor spinoase dorsale identifică zonele dureroase;
- testarea mobilității segmentului dorsal: anteflexia prin efectuarea indicelui Ott (de la nivelul apofizei spinoase a vertebrei C7 se măsoară 30 cm în jos și se marchează un punct la acest nivel, distanța măsurată în timpul efectuării flexiei trebuie să crească cu minim 4 cm) (13).

Coloana cervicală

Localizarea herniei de disc la nivel cervical este frecventă. Se manifestă clinic prin cervicalgie (acută și cronică) și radiculopatie.

Cervicalgia are o prevalență de 67-71% în populația generală, cel mai frecvent secundară unei cauze mecanice. Afectarea coloanei cervicale poate determina:

- **cervicalgie acută** caracterizată prin durere cervicală cu durată sub 3 luni;
- **cervicalgie cronică** durere ce persistă peste 3 luni (5, 14).

În ceea ce privește etiologia cervicalgiei pe primul loc se află modificările degenerative, urmate de afecțiuni autoimune (spondilita anchilozantă și poliartrita reumatoidă).

Alte cauze pot fi: traumatismele, infecțiile, polimiozita, polimialgia reumatică, hiperostoza scheletală idiopatică difuză sau neoplazii, durere viscerală referată (afecțiuni ale faringelui, laringelui, trahee, tiroidă, anevrism de aortă, boli cardiace ischemice) (5, 10).

Nevralgia cervicobrahială

Durerea cervicală iradiată la nivelul membrului superior pe traiectul rădăcinii nervoase (C5, C6, C7 sau C8) este caracteristică nevralgiei cervicobrahiale. Principala cauză este degenerarea discului intervertebral în cadrul spondilozei.

Hernia de disc apare tipic în partea posterolaterală unde ligamentul longitudinal posterior este absent, iar inelul fibros este cel mai slab. Există semnificativ mai mult spațiu pentru măduvă în regiunea cervicală superioară decât inferioară, coloana cervicală superioară fiind mai puțin supusă compresiilor.

Rădăcina ocupă 1/3 din gaura vertebrală, spațiul necesar rădăcinii nervoase se micşorează odată cu extensia şi modificările degenerative şi se măreşte odată cu flexia. Presiunea la nivelul discului intervertebral crește în

timpul mişcării de flexie, ceea ce explică de ce la pacienții cu hernie de disc efectuarea anteflexiei provoacă durere (5).

Nevralgia cervicobrahială C5

Compresia rădăcinii nervoase C5 determină tulburări de sensibilitate la nivelul feței antero-externe a umărului şi feței externe a brațului până la cot; tulburările motorii interesează muşchiul deltoid; este limitată mişcarea de abducție a umărului; reflexul bicipital poate fi diminuat.

Nevralgia cervicobrahială C6

În cazul iritării rădăcinii nervoase C6 apar tulburări de sensibilitate la nivelul feței anterioare a brațului și antero-externă a antebrațului până la nivelul policelui și indexului; scăderea forței musculare apare la nivelul muşchiului biceps și lungului supinator; sunt afectate reflexele bicipital şi stiloradial.

Nevralgia cervicobrahială C7

În sindromul radicular C7 tulburările de sensibilitate apar la nivelul feței posterioare a brațului, antebrațului, până la nivelul mediusului; tulburările motorii afectează muşchiul triceps brahial, extensorii comuni ai degetelor, fiind afectată extensia cotului; poate fi afectat reflexul tricipital.

Sindromul radicular C8 se caracterizează prin modificări ale sensibilității la nivelul feței interne a antebrațului şi degetelor 4, 5; tulburările motorii se găsesc la nivelul flexorilor degetelor și mușchii mâinii; reflexul cubitopronator poate fi modificat (15).

În cazul afectării **rădăcinilor nervoase C1 şi C2** se întâlnesc dureri retroauriculare, cervicooccipitale şi în punctele Arnold, iar afectarea **rădăcinilor nervoase C3** determină dureri şi parestezii laterocervicale superioare şi **C4** cu dureri şi parestezii laterocervicale mijlocii şi inferioare supraclavicular.

Patologia coloanei cervicale determină durere cervicală locală sau iradiată la nivelul umărului și în membrul superior pe teritoriul unei rădăcini nervoase, însă uneori poate determina cefalee, pseudoangină, vedere înceţoşată, hiperlacrimație, durere orbitară şi retroorbitară, tinitus sau scăderea acuității auditive. Febra, scăderea ponderală, durerea nocturnă sugerează o patologie neoplazică sau infecțioasă. Asocierea poliartralgiilor, redorii matinale, manifestărilor cutanate ne orientează către patologia inflamatorie (5).

Examenul clinic al coloanei cervicale include: inspecția, palparea, percuția și testarea mobilității, evaluând sindromul vertebral static și dinamic și sindromul radicular (semnul sonetului, manevre de elongație, tulburări de sensibilitate, deficitul motor și reflexele osteotendinoase).

Sindromul vertebral static (inspecție, palpare, percuția) și dinamic (mobilitatea):

- Inspecția urmărește: aspectul tegumentelor; tulburări ale curburii fiziologice (rectitudine, hiperlorodoză), atrofii sau contracturi musculare;

- Palparea și percuția apofizelor spinoase; palparea punctelor Arnold;
- Testarea mobilității se evaluează prin efectuarea: *indicelui menton-stern* (apreciază anteflexia, normal este 0cm); *indicelui occiput-perete* (apreciază extensia, normal este 0cm); *indicelui tragus-acromion* (cuantifică lateroflexia); *indicelui menton-acromion* (mişcarea de rotație).

Sindromul radicular:

- Semnul „soneriei": palparea la 2 centimetri paravertebral de apofizele spinoase poate determina durere vie;
- Semnul Lasègue al brațului este pozitiv atunci când la efectuarea extensiei cu abducția membrului superior afectat la 90° și rotația capului de partea opusă apare durere iradiată de la nivelul coloanei cervicale pe traiectul radicular interesat;
- Semnul Lhermitte: apariția unei senzații de descărcare electrică sau parestezii în membrele superioare la flexia coloanei cervicale în cazul unei mielopatii (secundară compresiei măduvei spinării) (15).
- Tulburările de sensibilitate, modificările motorii şi ale reflexelor osteotendinoase (ROT) diferă în funcție de teritoriul rădăcinii afectate.

13.5. Explorări paraclinice

Radiografia convențională

Radiografia de coloană cervicală se efectuează în incidențe anteroposterioară, de profil, oblică şi de odontoidă cu gura deschisă, putând fi evidențiate modificări discovertebrale (îngustarea spațiului intervertebral, osteoscleroza platourilor vertebrale, osteofite marginale), interapofizare (modificări artrozice) (figura 13.1), spondilolistezis, subluxații atloido-axoidiene. Reprezintă o investigație obligatorie în cazul pacienților cu istoric recent de traumatism pentru a exclude o fractură sau o subluxație severă (14).

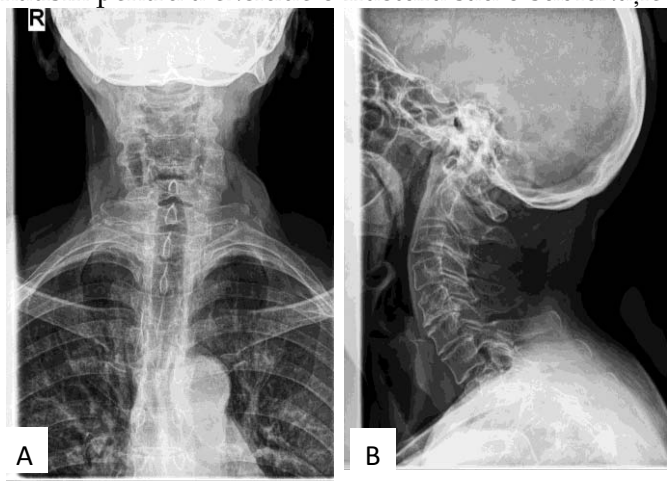


Figura 13.1. *Radiografie de coloană cervicală (față- A şi profil- B): modificări de spondilodiscartroză*

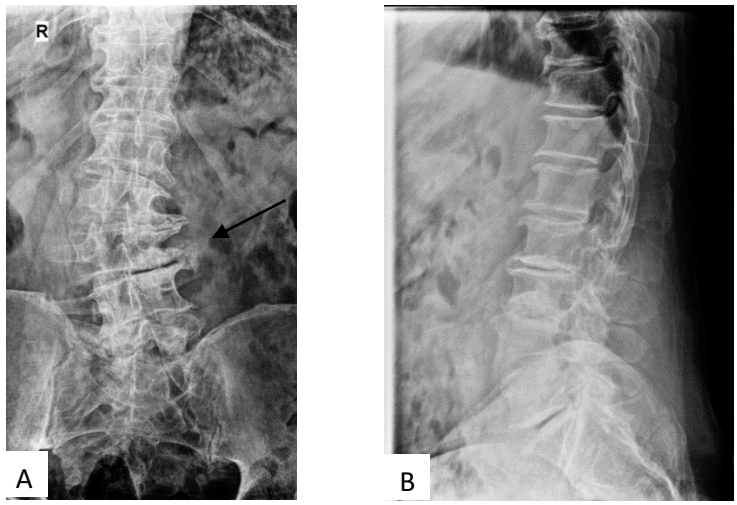


Figura 13.2. *Radiografie de coloană lombară (față- A şi profil- B): Modificări severe de spondilodiscartroză lombară etajată la un pacient vârstnic: importantă îngustare a spațiilor intervertebrale, osteofite marginale(săgeată), scleroza platourilor vertebrale; stenoză de canal lombar degenerativă*

Radiografia de coloană lombară nu este necesară în prima săptămână a unui episod de durere lombară joasă acută, cu excepția cazurilor ce prezintă afectare neurologică. Pacienții ce prezintă lombalgie de etiologie mecanică de cele mai multe ori, nu au modificări pe radiografie. De obicei pacienții cu hernie de disc nu prezintă modificări evidențiate radiologic. Se efectuează radiografii de față și profil sau în incidențe oblice. Aspecte descrise sunt: scolioza, pensări ale spațiului intervertebral, osteofite (figura 13.2), osteoscleroză, listezis (figura 13.3), osteoporoza, leziuni litice.

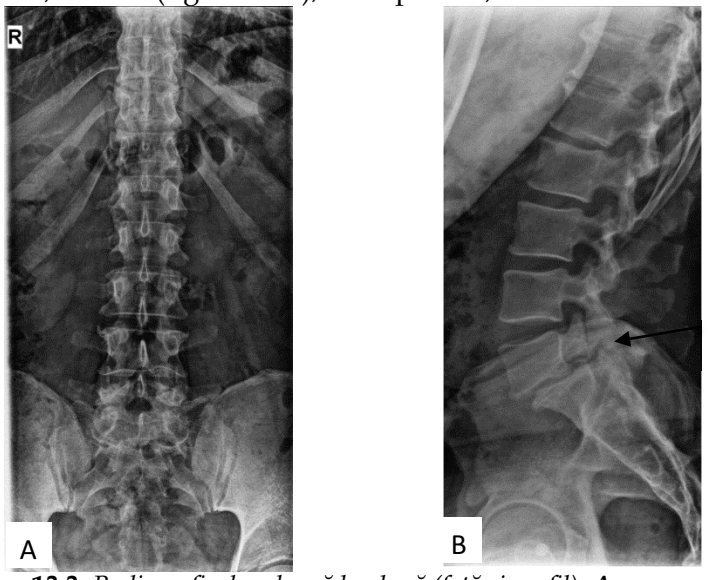


Figura 13.3. *Radiografie de coloană lombară (față şi profil): **A**- pensarea spațiului intervertebral L5-S1; **B**- Spondilolistezis L5– alunecarea anterioară a vertebrei L5 față de vertebra subiacentă (săgeată)*

Deoarece un număr mare de pacienți cu durere lombară prezintă ameliorare după aproximativ 1 lună, radiografia nu se indică pentru evaluarea de rutină a durerii. Examenul radiologic este util pentru excluderea altor patologii (mai ales la pacienții ce prezintă semne de alarmă) și este recomandată în cazul lombalgiei persistente după 4-6 săptămâni de tratament conservator (8, 10, 12).

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este superioară în detectarea modificărilor la nivelul măduvei; se indică în cazul deficitelor neurologice progresive, deficitului motor şi la pacienții cu radiculopatie persistentă peste 6 săptămâni de tratament conservator, precum și în cazul prezenței „semnelor de alarmă".

Computer tomografia (CT) evidențiază modificările coloanei vertebrale precum: leziuni degenerative, posttraumatice, spondilolistezisul, stenoza de canal spinal, hernia de disc (8, 12).

Mielografia CT se indică dacă examenul RMN nu oferă date concludente, se efectuează înaintea intervențiilor chirurgicale.

Electromiografia (EMG) şi **măsurarea vitezei de conducere nervoasă** (VCN) se recomandă la pacienții ce prezintă simptome şi semne sugestive de radiculopatie. EMG se efectuează la cel puțin trei săptămâni de la debutul manifestărilor neurologice (10, 11).

Testele de laborator sunt folosite pentru excluderea infecțiilor, neoplasmelor, artritelor sistemice.

13.6. Diagnostic diferențial

Ținând cont de faptul că durerea de coloană vertebrală poate avea multiple cauze (tabel 13.2), în funcție de anumite elemente anamnestice şi caracteristicile durerii (durată, forma de debut, caracter mecanic/inflamator, iradiere) putem orienta diagnosticul.

Deşi cea mai frecventă cauză de durere la nivelul coloanei vertebrale este cea mecanică (tabel 13.3), unele situații impun excluderea altor etiologii precum:

- *infecțioase* (spondilodiscita, osteomielita): pacientul poate prezenta febră, scădere ponderală, durere importantă atât în repaus cât şi la mobilizare mai ales în infecțiile bacteriene (cel mai frecvent agent etiologic: *Staphylococcus aureus*), infecțiile cu bacil Koch şi fungice pot fi silențioase clinic;
- *inflamatorii*: spondiloartritele, PR (segmentul cervical este singurul afectat în PR);
- *tumori*: benigne sau maligne; pacientul prezintă durere persistentă, ce creşte în intensitate, neameliorată de repaus, exacerbată nocturn. Neoplaziile (exemplu: mielom multiplu, metastaze, limfom) sunt însoțite de semne sistemice.

- *metabolice:* osteoporoza.
- *vasculare:* anevrism de aortă (10, 12).

Tabel 13.2. *Cauze ale durerii coloanei cervico-dorso-lombare*

Mecanice	**Inflamatorii**
Hernia de disc Contractura musculară Spondilodiscartroza Hiperostoza scheletală idiopatică difuză Stenoza de canal spinal Spondilolistezis Scolioza Traumatică (fracturi) Idiopatică	Spondiloartropatii Poliartrita reumatoidă Fibromialgia Polimialgia reumatică (coloana cervicală) Polimiozita (scăderea forței musculare)
Infecțioase	**Tumorale/ infiltrative**
Osteomielita vertebrală Discite Meningite Herpes zoster Boala Lyme	Tumori benigne (osteom osteoid, hemangiom, osteoblastom) Tumori maligne (metastaze, mielom multiplu, condrosarcom, limfom) Meningioame
Endrocrinologice/ Metabolice	**Durerea referată**
Osteoporoza Osteomalacia Afecțiuni ale paratiroidelor Boli microcristaline Ocronoza Boli genetice	Gastrointestinală (afecțiuni ale: esofagului, stomacului, pancreasului sau colecistului) Genitourinare Vasculare (leziuni ale aortei toracice, abdominale)
Neurologice/ Psihiatrice	**Alte cauze**
Artropatia neuropatică (Charcot) Neuropatii Tumori Sindroame de compresiune Depresia	Hemoglobinopatii Boala Paget

Tabel 13.3. *Cauze de durere cu caracter mecanic la nivelul coloanei vertebrale*

Etiologie	**Vârsta**	**Aspecte clinice**
Spondilodiscartroza	>40	Durere fără iradiere la nivelul segmentului vertebral interesat
Hernia de disc	20-60	Durere cu debut brusc şi iradiere pe traiectul nervos în membrul afectat, accentuată de flexie
Spondilolistezis	20-40	Apare frecvent la nivel lombar; durerea este cu debut insidios, fără iradiere, accentuată la mişcarea de extensie
Stenoza de canal spinal (congenitală/ dobândită)	>50	Cel mai frecvent lombară - pacienții prezintă durere iradiată fesier şi la nivelul membrelor inferioare (claudicație neurogenă) cu distribuție pe multiple dermatoame sau sindrom de coadă de cal. Durerea este exacerbată de extensie şi ameliorată de flexie şi poziție şezândă.
Alte cauze		Fracturi, idiopatică, durerea referată, psihogenă.

13.7. Tratament

Măsurile terapeutice ale patologiei vertebrale de cauză discală includ tratamentul conservator ce are ca obiective remiterea simptomatologiei, prevenirea recurențelor, îmbunătățirea funcției coloanei și tratament chirurgical rezervat cazurilor cu deficit neurologic important, non-responsive la metodele de tratament conservator.

Tratamentul conservator cuprinde:
- măsuri non-farmacologice;
- tratament medicamentos;
- fizioterapia şi kinetoterapia.

Tratament non-farmacologic

Pacienții vor evita:
- eforturile fizice intense;
- expunerea la frig şi umezeală;
- ortostatismul şi poziția în şezut prelungită;
- ridicarea şi purtarea de greutăți (>2kg);
- pozițiile vicioase ale coloanei vertebrale şi mişcările bruşte de rotație, anteflexie;

Regimul igieno-dietetic şi scăderea ponderală sunt indicate pacienților obezi.

În cazul afectării **coloanei cervicale** se recomandă pacienților dormitul fără pernă sau cu pernă mică sub cap, pentru o posturare corectă, în timpul perioadelor acute aceştia pot purta guler cervical moale pentru o perioadă de maxim 2 săptămâni. În caz de traumatism fără modificări radiologice şi fără deficite motorii, se indică purtarea unui guler rigid timp de 2 săptămâni.

Pentru **patologia lombară** (episoade de lumbago acut sau lombosciatică) se recomandă repausul la pat în perioadele hiperalgice, în decubit dorsal, pe pat dur, cu genunchii în semiflexie (5, 8, 14).

Tratamentul farmacologic

Tratamentul medicamentos constă în:
- **Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS)** sunt principalele medicamente utilizate pentru ameliorarea simptomatologiei algice, atât AINS non-selective (diclofenac, naproxen, ibuprofen) cât şi cele COX-2 selective (meloxicam, etoricoxib, celecoxib), alegerea agentului se face în funcție de patologia asociată (cardiovasculară sau gastrointestinală).
- **Analgezicele:** cel mai utilizat este acetaminofenul, însă în cazul durerilor severe ce nu prezintă răspuns sau asociază contraindicații

la AINS se recomandă analgezice opioide (Tramadol) pentru o perioadă scurtă de timp.
- **Decontracturante** pot reduce spasmul muscular; un beneficiu adițional al miorelaxantelor se obține atunci când sunt folosite în combinație cu antiinflamatoriile nonsteroidiene.
- **Sedativele** sunt utilizate ca adjuvante pentru efectul miorelaxant şi tranchilizant (Diazepam).
- **Corticosteroizii** sunt frecvent utilizați sub formă de administrare locală (infiltrații paravertebrale, în găurile sacrate, epidural); se folosesc agenți precum: betametazona (Diprophos), triamcinolon acetonid. Corticoterapia sistemică în cură scurtă şi doze mici este utilizată în formele de lombosciatică severe, refractare la celelalte opțiuni terapeutice conservatoare (4, 5, 8).
- **Neurotrofice** se administrează vitamine din grupul B în cazul prezenței radiculopatiei.

Fizioterapia

Terapia fizicală este recomandată pentru efectul antalgic şi decontracturant. Sunt utilizați: curenți galvanici (ionizări cu clorură de calciu, băi galvanice), curenți cu frecvență joasă (TENS), curenți interferențiali cu frecvență medie şi înaltă, curenți diadinamici, ultrasunetele, termoterapia, electrostimularea (în sciatica paretică), magnetodiaflux. Tratamentul fizical este contraindicat în cazul episoadelor acute.

Alte metode terapeutice utilizate în formele cronice de durere a coloanei vertebrale includ: masaj, acupunctura, tehnici de manipulare a coloanei vertebrale efectuate de chiropracticieni, tracțiunile la nivelul coloanei cervicale după reducerea spasmului muscular.

Balneoterapia reprezintă altă opțiune adjuvantă indicată după reducerea procesului inflamator în formele cronice de lumbago şi lombosciatică (8).

Kinetoterapia

Exercițiile fizice au ca scop relaxarea musculaturii paravertebrale, tonifierea musculaturii abdominale şi pelvine, posturarea corectă şi creşterea mobilității coloanei. Programele de kinetoterapie sunt diferite în funcție de formele de afectare vertebrală: în etapa acută se urmăreşte relaxarea şi reducerea contracturii musculare prin adoptarea unor posturi antalgice şi exerciții de stretching; în etapa cronică se recomandă exerciții de tonifiere a musculaturii abdominale, paravertebrale prin efectuarea de exerciții active, contrarezistență, şcoala spatelui (educația pacientului pentru aplicarea unor măsuri de menținere a posturii corecte a segmentelor coloanei vertebrale). Sunt recomandate programele Williams (cuprinde exerciții de flexie sau cele în cifoză) şi programul Kabat (cuprinde exerciții cu rol decontracturant) (4, 5, 8).

Tratamentul chirurgical

De cele mai multe ori tratamentul conservator este eficient, **durerea cervicală** asociată cu radiculopatia prezentând evoluție favorabilă în 75% din cazuri cu tratament conservator. **Intervenția chirurgicală în cazul herniilor de disc cervicale** este rezervată deficitelor neurologice progresive, instabilității coloanei, a sindromului radicular persistent peste 6 luni, a mielopatiei cervicale.

În cazul **durerii lombare** tratamentul conservator este eficient la majoritatea pacienților, în aproximativ 90% din cazuri durerea se ameliorează în aproximativ 1 lună, un număr scăzut de pacienți cu durere lombară joasă necesitând tratament chirurgical (4, 5).

Indicațiile tratamentului chirurgical în cazul herniei de disc lombare sunt reprezentate de:

- sciatica hiperalgică refractară la tratamentul conservator timp de 2 săptămâni;
- sciatica prelungită peste 3 luni;
- sciatica paretică;
- sciatica cu tulburări sfincteriene (sindromul de coadă de cal).

Metodele chirurgicale cuprind (în funcție de caracteristicile leziunii): discectomia, laminectomia (figura 13.4), nucleotomia percutană, chimionucleoliza (8).

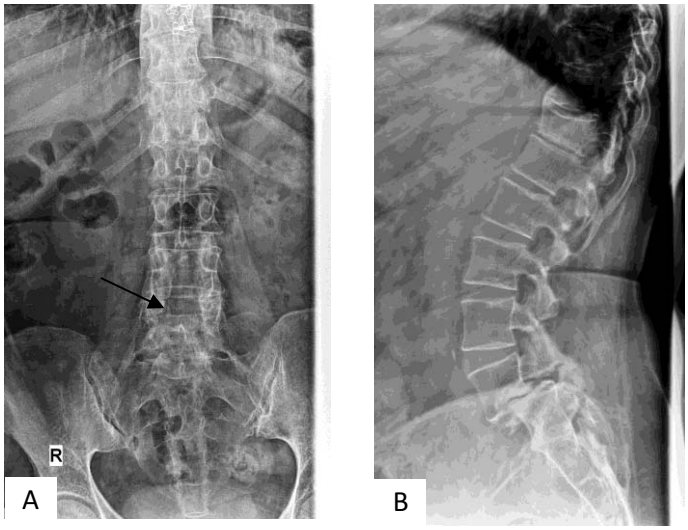


Figura 13.4. *Rad iografie coloană lombară față și profil: **A**- aspect post-laminectomie L4-L5; **B**- spondilolistezis L5-S1*

13.8. Evoluție şi prognostic

Patologia vertebrală, în special cea lombară reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de adresare la medic, 80% din populație prezentând un episod de durere lombară joasă pe parcursul vieții, cea mai frecventă cauza

fiind cea degenerativă. Ca şi evoluție, de obicei în 90% dintre cazuri, simptomatologia se remite într-o lună, însă la jumătate dintre pacienți durerea poate să reapară (4).

Bibliografie selectivă:

1. Papilian V. Coloana Vertebrală. In: Papilian V. Anatomia Omului. Aparatul Locomotor. Ediția a XI-a - revizuită integral de Prof. Univ. Dr. Ion Albu. Vol. 1. Ed. Bic ALL, București, 2003, 17-23.
2. Papilian V. Artrologia - Articulațiile coloanei vertebrale. In: Papilian V. Anatomia Omului. Aparatul Locomotor. Ediția a XI-a - revizuită integral de Prof. Univ. Dr. Ion Albu. Vol. 1. Ed. Bic ALL, București, 2003, 91-96.
3. Ciobanu V., Stroescu I., Urseanu I. Semiologia şi diagnosticul afecțiunilor coloanei dorso-lombare. In: Ciobanu V., Stroescu I., Urseanu I. Semiologie și diagnostic în reumatologie. Editura Medicală, București, 1991, 181-199.
4. Dixit R. Low Back Pain. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 665-682.
5. Cheng J., McGirt M., Devin C. Neck Pain. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., Mcinnes I., O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed Saunders, 2012, 625-638.
6. Borenstein D. Musculoskeletal Signs and Symptoms- Neck and Back Pain. In: Klippel J.,Stone J., Crofford L., White P. Editors. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Ed. Springer, 2008, 58-67.
7. Rannou F., Poiraudeau S., Henrotin Y. Low back pain including sciatica and DISH. In: Bijlsma J. Editor .EULAR Compendium on Rheumatic Disease. 1st Ed. BMJ Publishing Group Ltd. 2009, 477-488.
8. Bojincă V. Durerea lombară joasă. In: Ionescu R. Esențialul în Reumatologie. Ed. Amaltea, 2006, 542-557.
9. Purghel F. Discopatia vertebrală lombară. In: Antonescu D. Patologia aparatului locomotor. vol II. Ed.Medicală, București, 2008, 120-124.
10. Meehan R. Approach to the patient with neck and low back pain. In: Sterling W, ed. Rheumatolgy Secrets, 2nd Ed. Philadelphia Hanley& Belfus, 2002, 421-428.
11. Wildstein M., Carragee E. Low Back Pain. In: Firestein G., Budd R., Harris E. Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Ed Saunders, 2008, 1128-1144.
12. Isaac Z., Katz J. Lumbar spine disorders. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology .5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 659-681.
13. Stroescu I. Semiologie reumatologică. Examinarea şi evaluarea funcțională a articulațiilor. In: Păun R. Tratat de Medicină Internă - Reumatologie. Vol. I., Ed. Medicală, București, 1999, 278-287.
14. Barnsley L. Neck pain. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Welsman M. editors. Rheumatology. 5th Ed. Mosby Elsevier, 2010, 645-657.
15. Ciobanu V., Stroescu I., Urseanu I. Semiologia şi diagnosticul afecțiunilor coloanei cervicale. In: Ciobanu V., Stroescu I., Urseanu I. Semiologie și diagnostic în reumatologie. Editura Medicală, București, 1991, 165-181.